



Cancers du sein (féminin) et du foie en Afrique de l'Ouest : évolution temporelle de l'incidence et évaluation des facteurs de risque en Gambie et au Mali

Frida Dominique Sighoko Mawadzoue

► To cite this version:

Frida Dominique Sighoko Mawadzoue. Cancers du sein (féminin) et du foie en Afrique de l'Ouest : évolution temporelle de l'incidence et évaluation des facteurs de risque en Gambie et au Mali. Santé publique et épidémiologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. <NNT : 2011LYO10297>. <tel-01138101>

HAL Id: tel-01138101

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01138101>

Submitted on 1 Apr 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



International Agency for Research on Cancer



N°d'ordre : 297-2011

Année 2011

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

EDISS

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 12 décembre 2011

par

Frida Dominique Sighoko Mawadzoue

**Cancers du sein (féminin) et du foie en Afrique de l'Ouest :
évolution temporelle de l'incidence et évaluation des facteurs de
risque en Gambie et au Mali.**

Directeur de thèse :

Prof. Denis Bourgeois

Membres du Jury :

Dr. Pierre Hainaut

Dr. Jean-Pierre Daurès

Dr. Annie J Sasco

Dr. Emmanuelle Gormally

Dr. Jean Yves Scoazec

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon père le Dr. Sighoko Fossi Abraham qui à tout mis en œuvre pour ma réussite professionnelle ainsi que ma sœur, Le Dr. Sighoko Alliance qui est mon plus fort soutien.

Au Dr. Pierre Hainaut à qui je ne dirai jamais assez merci pour m'avoir acceptée dans son laboratoire, devenant ainsi la pierre angulaire de ma carrière mais surtout, je lui suis reconnaissante pour toutes les valeurs humaines qu'il m'a apprises et que je ne saurais citer.

Au Prof. Denis Bourgeois je vous remercie infiniment d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et pour toutes les opportunités de carrière que vous m'avez offertes.

Très chère Dr. Maria Paula Curado, du fond du cœur je vous remercie pour m'avoir initiée à l'épidémiologie. Vous avez été un énorme soutien pour moi et je vous dis encore Merci.

Je tiens spécialement à remercier toute notre équipe MCL pour leur amitié et soutien avec une révérence particulière à Mme Michelle Wrisez.

Je ne saurais terminer sans remercier nos collaborateurs du Mali (Bamako), le professeur Bayo Siné, les docteurs Kamaté Bakarou, Traore Cheick, Brahim Sékou Mallé, Coulibaly Bourama, Gormally Emmanuelle, et Mme Fatimatou Traoré Faye.

Résumé :

En Afrique subsaharienne, le fardeau exact du cancer reste largement méconnu et sous étudié. La Gambie et le Mali sont parmi les rares pays d'Afrique à avoir des registres de cancer opérationnels basés sur la population. Les données allant de 1988 à 2006 pour la Gambie et de 1987 à 2009 pour Bamako-Mali, ont été utilisées afin d'analyser les taux d'incidence en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnicité et de caractériser les profils des femmes atteintes de cancers du sein et du foie. Les données ont été arbitrairement divisées en deux sous périodes ; 1988-1997 et 1998-2006 pour la Gambie et 1987-1997, 1998-2009 pour Bamako-Mali. En plus de ceci, une étude cas témoins sur les facteurs de risque associés à la vie reproductive des femmes atteintes de cancer du sein a été réalisée au Mali. Dans ces deux pays, le cancer du sein chez les femmes est caractérisé par une prédominance de cancers pré-ménopausiques. Ces femmes sont pour la plupart multipares et leur âge médian au moment du diagnostic est compris dans la tranche d'âge 40-45 ans. L'étude cas témoins a montré une association significative entre l'âge tardif aux premières règles et une augmentation du risque de développer un cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées contre une baisse du risque chez les femmes post-ménopausées (pas significatif). Pour ce qui est du cancer du foie, pendant que l'incidence de ce dernier était relativement stable chez les hommes de la Gambie, elle augmentait chez les femmes de ce même pays. Par contre au Mali, une baisse progressive et homogène dans l'incidence du cancer du foie a été observée au fil des ans et pour les deux sexes. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de caractériser le profil biologique du cancer du sein et les facteurs de risque qui y sont associés, mais aussi afin d'évaluer le rôle de l'obésité et de l'exposition à l'aflatoxine B1 dans les tendances observées sur le cancer du foie en Afrique de l'Ouest.

Abstract:

In Sub-Saharan Africa, the exact burden of cancer remains largely unknown and understudied. The Gambia and Mali are among the few African countries with operational population-based cancer registries. Data from 1988 to 2006 for the Gambia and from 1987 to 2009 for Bamako-Mali were used to analyze the incidence rates according to age, sex and ethnicity and to characterize the profile of women with breast and liver cancers. The data were arbitrarily divided into two periods, 1988-1997 and 1998-2006 for the Gambia and 1987-1997, 1998-2009 for Bamako-Mali. In addition to this, a case-control study evaluating the risk factors associated with the reproductive life of women with breast cancer was conducted in Mali. In both countries, breast cancer in women is characterized by a predominance of pre-menopausal cancers. These women are mostly parous with a median age at diagnosis in the age group 40-45 years. The case-control study showed a significant association between late age at menarche and increased risk of developing breast cancer in pre-menopausal women against a decrease in risk among post-menopausal women. Concerning liver cancer, while the incidence rate was relatively stable among males in the Gambia, it was increasing among females of this country. In contrary, in Mali, a gradual decline and homogeneous in the incidence of liver cancer was observed over the years and for both sexes. Further studies are needed to characterize the biological profile of breast cancer and risk factors associated with it, but also to assess the role of obesity and exposure to aflatoxin B1 in order to understand the trends observed in liver cancer in West Africa.

Sommaire :

Remerciements	2
Résumé	3
Sommaire	5
Liste des abréviations	7
Liste des figures	8
Liste des tables	10
1. Introduction	11
1.1 Le cancer dans le monde	11
1.1.1. Définition et histoire naturelle du cancer	13
1.1.2. Diversité des Tumeurs	15
1.2. Epidémiologie et enregistrement des cancers	17
1.2.1. L'épidémiologie du cancer	17
1.2.1.1. L'épidémiologie descriptive	18
1.2.1.2. L'épidémiologie étiologique ou analytique	19
1.2.1.2.1. Enquête de cohorte	20
1.2.1.2.2. Enquête cas-témoins	21
1.2.1.2.3. Enquête transversale	22
1.2.1.3 L'épidémiologie expérimentale ou évaluative	23
1.2.2. Registre de cancer : principes et méthodes	24
1.2.2.1. Registre de cancer basé sur la population	25
1.2.2.2. Registre de cancer hospitalier	26
1.2.2.3. Classification internationale des maladies pour l'oncologie et Classification TNM.....	26
1.3. Cancer du sein	28
1.3.1. Incidence	28
1.3.2. Définition et classification	30
1.3.3. Cancer du sein et ethnicité	34
1.3.4. Facteurs de risque	35
1.3.4.1. Age des premières règles	35

1.3.4.2.	Age à la première grossesse, parité, allaitement	35
1.3.4.3.	Sources exogènes des produits hormonaux	36
1.3.4.4.	Obésité	37
1.3.4.5.	Susceptibilités génétiques	38
1.3.5.	Mécanismes de la cancérogenèse du sein	38
1.4.	Cancer du foie	39
1.4.1	Incidence et définition	39
1.4.2.	Facteurs de risque	42
1.4.2.1.	Epidémiologie de l'infection par le Virus de l'hépatite B	44
1.4.2.2.	Aflatoxine B1	45
1.4.2.3.	Virus de l'hépatite C	45
1.4.2.4.	Mécanisme de la cancérogenèse du foie	46
1.5.	Présentation de La Gambie et du Mali	48
1.5.1.	La Gambie	48
1.5.2.	Le Mali	49
2.	Approches et objectifs.....	52
3.	Résultats	55
3.1.	Cancer du sein	55
3.1.1.	Cancer du sein en Gambie	55
3.1.2.	Cancer du sein à Bamako-Mali	68
3.2.	Cancer du foie	103
3.2.1.	Cancer du foie en Gambie	103
3.2.2.	Cancer du foie à Bamako-Mali	113
4.	Discussion	144
4.1.	Enregistrement des cancers dans des pays à faibles ressources: biais et limitations	144
4.2.	Cancer du sein : une « signature » ethnique chez la femme pré-ménopausée ?	147
4.3.	Cancer du foie : leçons pour la prévention	151
5.	Conclusion et perspectives	156
6.	Bibliographie	158

Liste des abréviations :

AA :	Africaines Américaines
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
AFB1 :	Aflatoxine B1
AFP :	Alpha Foeto Protéine
BAFROW :	The Foundation for Research on Women's Health, Productivity and Environment (Fondation de Recherche sur la Santé, la Production et l'Environnement des Femmes)
CA :	Caucasiennes Américaines
CHC :	Carcinome Hépatocellulaire
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CIRC :	Centre International de Recherche sur le Cancer
CIV :	Cancer Incidence in Five Continents (Incidence des Cancers dans cinq Continents)
CMI-O :	Classification Internationale des maladies pour l'Oncologie
CSCOM :	Centre de santé Communautaire
ER :	Récepteur à l'Oestrogène
GHIS :	Gambia Hepatitis Intervention Study (Etude d'Intervention sur l'Hépatite en Gambie)
INRSP :	Institut National de Recherche en Santé Publique
MRC	Medical Research Council (Conseil de Recherches Médicales)
PR :	Récepteur à la Progestérone
RVTH :	Royal Victoria Teaching Hospital (Centre Hospitalier Universitaire Royal Victoria)
SSE :	Statut Socio Economique
TSA :	Taux Standardisés sur l'Age
TNM :	Tumor Nodes Metstases (tumeur Ganglions métastases)
VHB :	Virus de l'Hépatite B
VHC :	Virus de l'Hépatite C

Liste des figures :

Figure 1 :	Estimation des taux d'incidence standardisés sur l'âge (TSA) du cancer dans le monde ; taux pour 100.000 personnes-années...	12
Figure 2 :	Schéma descriptif de l'évolution d'une cellule maligne à un cancer	14
Figure 3 :	Premières étapes de la cancérisation	15
Figure 4 :	Arbre de décision pour la mise en place d'enquêtes épidémiologiques.....	20
Figure 5 :	Concept d'une étude de cohorte : exemple du tabagisme	20
Figure 6 :	Concept d'une étude cas-témoins	21
Figure 7 :	Concept d'un essai d'intervention	23
Figure 8 :	Structure du code pour la topographie	27
Figure 9 :	Structure du code pour la morphologie	27
Figure 10 :	Comparaison des taux d'incidence et de mortalité entre l'Afrique subsaharienne et les Etats Unis d'Amérique	28
Figure 11 :	Taux d'incidence standardisés du cancer du sein dans le monde (Taux pour 100.000 femmes)	29
Figure 12 :	Anatomie du sein féminin	31
Figure 13 :	Modèle humain du tissu mammaire épithélial lié aux différents sous types moléculaires	32
Figure 14 :	Modèle hypothétique de la progression du cancer du sein	39
Figure 15 :	Estimation des taux d'incidence standardisés sur l'âge (TSA) du cancer du foie dans le monde ; taux pour 100.000 personnes-années.....	40
Figure 16 :	Taux d'incidence et de mortalité du cancer du foie par sexe en Afrique subsaharienne	41
Figure 17 :	Prévalences du carcinome hépatocellulaire, des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B, de l'exposition à aflatoxine et de la mutation du gène R249 dans le monde	43
Figure 18 :	Histoire naturelle du carcinome hépatocellulaire	47

Figure 19:	Carte de la Gambie	48
Figure 20 :	Carte du Mali	50
Figure 21 :	Distribution par tranche d'âge des cas de cancer du sein et du col de l'utérus en utilisant la population standard mondiale comme référence ; Gambie 1998-2006.....	56
Figure 22:	Taux d'incidence cumulés par tranche d'âge et groupe ethnique chez les femmes atteintes de cancer du sein ; Gambie 1998-2006	57
Figure 23 :	Nombre de cas attendus de cancer du sein sur deux périodes en prenant comme standard la population mondiale pour 100,000 basé sur les observations des taux d'incidence pour 100,000 femmes. a) Bamako-Mali ; b) Gambie.....	69
Figure 24 :	Courbes comparatives de l'évolution du cancer du foie en fonction de l'âge sur deux périodes de 10 ans (1988-1997) et 9 ans (1998-2006) en Gambie. a) hommes; b) femmes	105
Figure 25 :	Evolution des taux d'incidence (TSA) du cancer du foie sur 22 années d'enregistrement du cancer à Bamako-Mali. a) hommes; b) femmes	114
Figure 26 :	Comparaison du fardeau du cancer du sein entre les femmes du type africain et caucasien aux Etats unis d'Amérique	148
Figure 27 :	Comparaison du fardeau du cancer du sein entre les femmes du type africain de Pennsylvanie, de la Martinique, de la Barbade et du type caucasien de Pennsylvanie	149

Liste des tableaux :

Tableau 1:	Exemples d'altérations génétiques, épigénétiques et génomiques rencontrées dans des cas de cancer du foie	16
Tableau 2:	Odd Ratio (OR) des facteurs reproductifs associés au risque de cancer du sein en fonction du statut ménopausique	71
Tableau 3:	Comparaison des taux d'incidences sur deux périodes des quatre cancers les plus fréquents chez les hommes et les femmes de Bamako-Mali	116

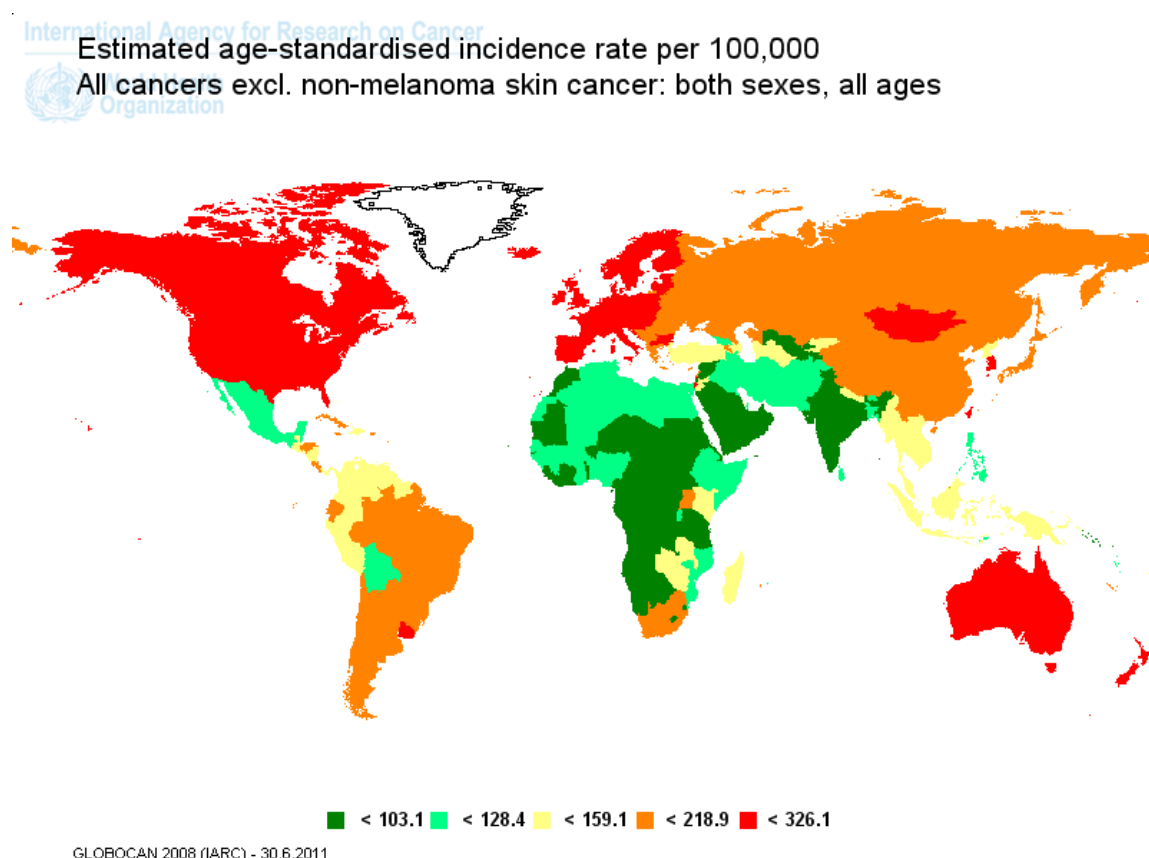
1. Introduction :

1.1. Le cancer dans le monde

Au cours des 30 dernières années le fardeau global du cancer a plus que doublé. Les estimations faites pour l'année 2008 portent à plus de 12 millions le nombre de nouveaux cas de cancer diagnostiqués, à environ 7 millions le nombre de décès dû aux cancers et à environ 25 millions le nombre de personnes vivant avec un cancer [1]. Le meilleur contrôle des maladies infectieuses résultant de l'amélioration des conditions d'hygiène, l'avènement de la vaccination et des antibiothérapies, l'augmentation de l'espérance de vie dans les pays en voies de développement en Afrique en particulier et le vieillissement croissant des populations des pays développés affecteront de façon significative la croissance du fardeau des maladies non transmissibles dont le cancer [2-5]. Ainsi, d'ici 2030 il a été estimé à 25 millions le nombre de nouveaux cas de cancers diagnostiqués, à 17 millions le nombre de décès annuel et à 75 millions le nombre de personnes vivant avec un cancer [1]. Bien que les incidences actuelles de cancer soient plus élevées dans les pays développés (Figure 1) l'impact le plus important de cette augmentation se verra certainement dans les pays en voies de développement qui seront plus durement frappés du fait du contrôle des maladies transmissibles et de l'augmentation de l'espérance de vie. Malheureusement, cette augmentation dans les taux d'incidence risquera d'être parallèle à ceux de la mortalité. En effet, non seulement ces pays ont généralement des budgets assez limités pour les soins de santé, mais en plus, ils ne disposent que rarement des connaissances et des structures nécessaires à la mise en place de politiques efficaces de lutte contre le cancer. De plus, les traitements anticancéreux sont onéreux et donc ne seront pas universellement disponibles. L'augmentation rapide du fardeau du cancer représentera ainsi un facteur de crise pour la santé publique et les systèmes de santé dans les pays en voie de développement ceux de l'Afrique en particulier. Le problème majeur pour la plupart des pays (indépendamment de leur niveau de développement) sera de réunir suffisamment de ressources pour assurer la prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique mais aussi d'assumer le coût des soins palliatifs pour tous les malades atteints de cancer. L'identification et le contrôle (via des campagnes de

prévention intensives) des facteurs de risques (modifiables) tels que le tabagisme, les infections chroniques, la consommation excessive d'alcool, la vie reproductive, le mode alimentaire (obésité), certaines expositions liées au travail, l'exposition prolongée aux rayons ultra violet du soleil, le manque d'activité sportive, ayant été clairement établis comme ayant un impact sur l'incidence des cancers [6], jouera un rôle important dans le contrôle de cette maladie. D'autres expositions aux des facteurs environnement spécialement ceux liés au travail pourraient également augmenter le fardeau du cancer en Afrique. En effet dans un contexte de pauvreté et d'ignorance, de nombreuses personnes travaillent sans protection s'exposant ainsi à de nombreuses sources d'agents cancérigènes potentiels (radiations, métaux lourds, solvants, pesticides, produits de combustion de substances organiques *etc.*).

Figure 1 : Estimation des taux d'incidence standardisés sur l'âge (TSA) du cancer dans le monde ; taux pour 100.000 personnes-années



Source : (<http://globocan.iarc.fr/>)

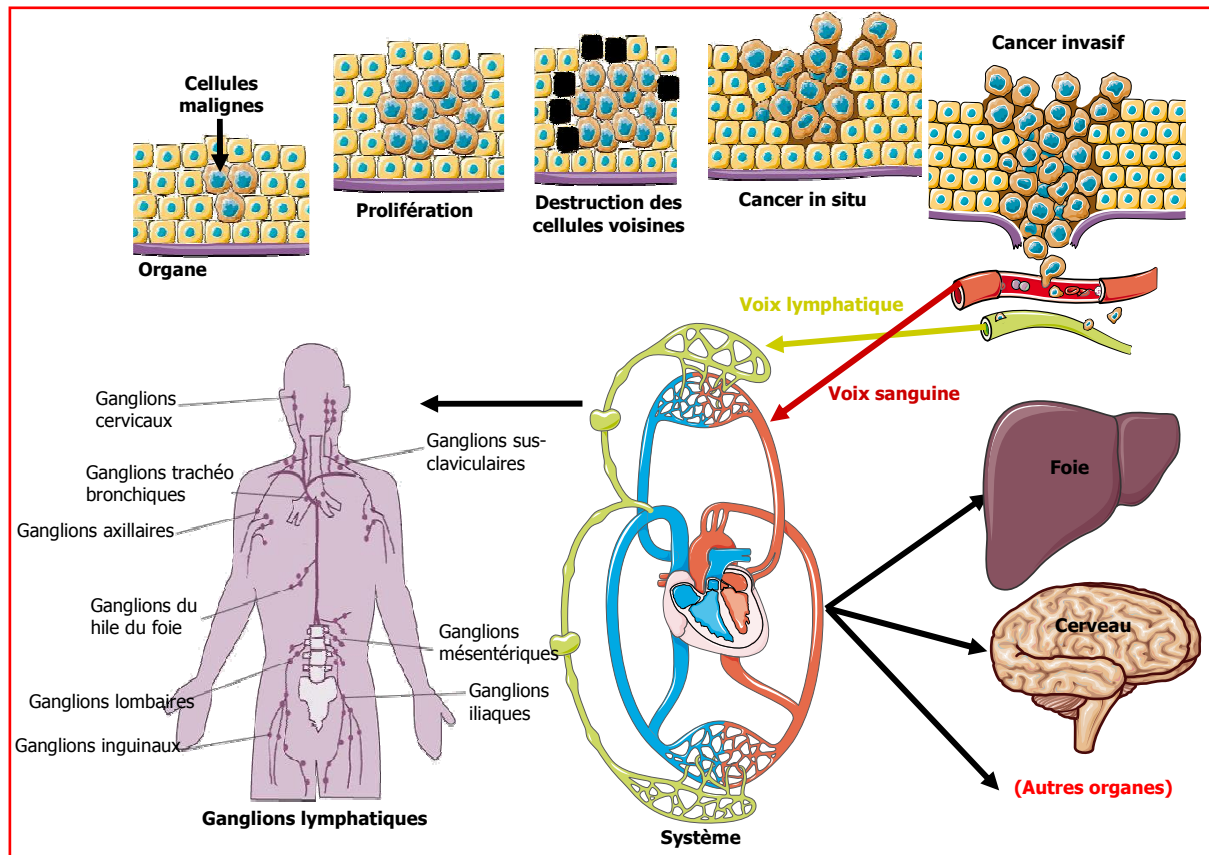
Dans les pays en voies de développement et en Afrique en particulier, les cancers les plus fréquents tels que le cancer du col de l'utérus, le cancer primitif du foie ou encore le sarcome de Kaposi sont dus à des agents infectieux. La vaccination notamment celle contre le virus de l'hépatite B (cancer du foie) et du papillome humain (cancer du col de l'utérus) ; les méthodes de dépistage pour la détection précoce de certains cancers tels que le cancer du col de l'utérus, du sein ou encore du colon sont des perspectives de prévention qui réduiront de façon significative le fardeau du cancer dans ces pays. Ainsi le challenge pour les pays pauvres sera d'établir des mesures de prévention qui puissent être accessibles à tous.

1.1.1. Définition et histoire naturelle du cancer

Bien que le cancer ne soit devenu un enjeu majeur en santé publique qu'au cours de la deuxième moitié du XXème siècle, il ne s'agit pas d'une maladie récente. Au cours de l'autopsie de certaines momies égyptiennes, des tumeurs osseuses avaient été détectées [7] et certains symptômes évoquant des néoplasies avaient été décrits dans les manuels de médecine chinoise et arabe. Du temps d'Hippocrate (environ 4 siècles avant JC) de nombreux types de tumeurs avaient été répertoriés et décrits. C'est ainsi qu'Hippocrate a introduit le terme carcinome qui est issu du mot grec *Karkinos* signifiant «crabe». Il considérait en effet que la progression et la longue persistance de la maladie dans le corps humain rappelait la démarche du crabe [8]. Environ six siècles plus tard, Galien distinguait 3 types de tumeurs, les tumeurs « naturelles » qui englobaient toutes les augmentations de tailles physiologiques comme la croissance des seins accompagnant la maturation normale de la femme, les tumeurs « surnaturelles » qui se rapportaient aux processus de régénération après une lésion comme la prolifération osseuse à la suite d'une fracture et enfin les tumeurs « contre nature » qui correspondaient à ce que nous considérons aujourd'hui comme des processus néoplasiques ainsi qu'à de nombreuses lésions inflammatoires [8]. De nos jours, le cancer est défini comme étant une pathologie caractérisée par une prolifération anarchique de cellules se faisant au détriment de l'organe dans lequel elles se développent (Figure2). On considère que les cellules cancéreuses sont issues d'une cellule initiale transformée capable de se multiplier rapidement pour former un clone. L'origine cellulaire exacte du cancer reste une

question controversée. Le développement récent de la recherche sur les cellules-souches a mis en évidence les nombreuses similitudes entre ces dernières et les cellules cancéreuses. On pense donc aujourd'hui qu'il existe des cellules-souches cancéreuses à l'origine des proliférations néoplasiques.

Figure 2 : Schéma descriptif de l'évolution d'une cellule maligne à un cancer

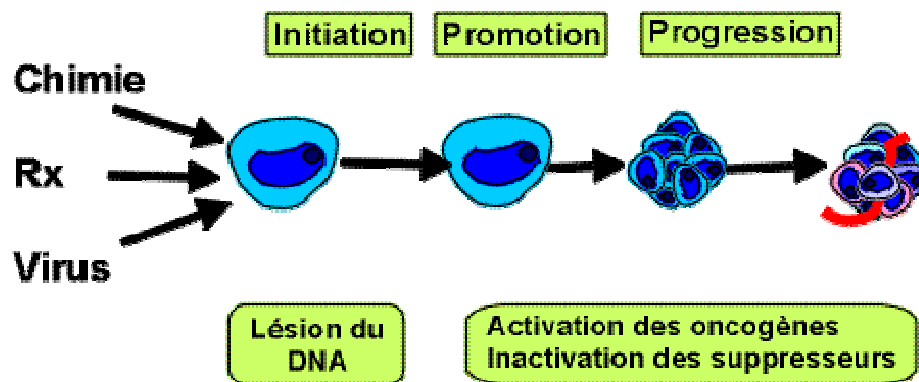


Les cellules-souches normales se caractérisent par leur pluripotence (c'est-à-dire leur capacité à former une descendance capable de se différencier dans plusieurs directions) et leur capacité à se diviser de façon asymétrique, générant une cellule identique à elle-même (auto-renouvellement) et une cellule-fille engagée dans une voie de différenciation donnée.

Ce modèle de développement cellulaire pourrait aussi correspondre aux étapes initiales du développement d'un cancer, tirant son origine d'une cellule-souche modifiée par des altérations génétiques ou épigénétiques. Le tableau 1 résume les différents gènes dont les altérations génétiques, épigénétiques et génomiques sont

souvent impliquées dans le développement de nombreux cancer et notamment dans le carcinome hépatocellulaire (CHC). Ainsi, des études de carcinogénèse expérimentale chez l'animal ont mis en évidence trois étapes ; l'initiation qui correspond à une lésion (mutation) rapide et irréversible de l'ADN après exposition à un carcinogène (physique, chimique, viral, *etc.*); la promotion qui correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée ; et enfin, la progression qui correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, l'acquisition de l'indépendance, la perte de la différenciation, l'invasion locale et métastatique (Figure 3). La transformation maligne est donc un processus multi-étapes généré par une accumulation consécutive d'altérations des gènes responsables du contrôle de la prolifération cellulaire, de la différenciation, de la mort cellulaire et du maintien de l'intégrité génétique.

Figure 3 : Premières étapes de la cancérisation



Source : (http://www.oncoprof.net/Generale2000/g01_HistoireGenerale/g01-hg02.php)

1.1.2. Diversité des Tumeurs

Les tumeurs sont généralement classées en deux catégories : les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. Cette distinction repose sur des caractéristiques évolutives, macroscopiques et histologiques. Ainsi, une tumeur bénigne est non-invasive, sa croissance est lente et son évolution demeure confinée à son site d'origine.

Tableau 1 : Exemples d'altérations génétiques, épigénétiques et génomiques rencontrées dans des cas de CHC

Gènes	Fonctions	Altérations
<i>TP53</i>	Arrêt du cycle cellulaire, apoptose, réparation de l'ADN	Mutations, LOH
<i>CTNNB1</i>	Facteur de transcription (prolifération, migration cellulaire), adhésion intercellulaire	Mutations, surexpression
<i>AXIN1</i>	Facteur de la voie Wnt/ β -caténine	Mutations, LOH
<i>ERBB 1-4</i>	Synthèse d'ADN, prolifération cellulaire, différenciation	Surexpression, Amplification génique (<i>ERBB2</i>)
<i>MET</i>	Croissance invasive	Surexpression
<i>p16(INK4a)</i>	Inhibition de la prolifération cellulaire, apoptose p53-dépendante	Hyperméthylation, LOH
<i>CDH1</i>	Adhésion intercellulaire (jonctions d'adhérence, desmosomes)	Hyperméthylation
<i>KRAS</i>	Signalisation de la prolifération cellulaire	Mutations
<i>RB1</i>	Inhibition de la progression du cycle cellulaire	LOH
<i>BRCA1/2</i>	Réparation des dommages chromosomiques	Perte génique
<i>MYC</i>	Prolifération cellulaire	Amplification génique
<i>HDGF</i>	Mitogène	Amplification génique
<i>IGF2R</i>	Trafic Golgi – endosome	LOH

Source : (Farazi et al. 2006; Laurent-Puig et al. 2006)[9;10]

Elle se différencie du tissu sain d'origine et n'affecte généralement pas le pronostic vital du patient dans la mesure où sa localisation primaire ne perturbe pas une fonction vitale. Néanmoins, elle peut être liée à des morbidités en causant des dysfonctionnements dans d'autres organes. Contrairement à une tumeur bénigne, une tumeur maligne (ou cancer) est invasive, elle est capable de se disséminer à distance et d'envahir d'autres organes du corps qu'elle colonise via les systèmes lymphatiques et/ou hématopoïétiques formant ainsi des métastases (Figure2). En plus, elle a souvent une capacité de récurrence même après excision à cause de la persistance de cellules cancéreuses isolées à proximité du site de la tumeur.

Histologiquement, le corps humain comporte de nombreux types de tissus qui tous peuvent donner naissance à des proliférations cancéreuses. Parmi les tumeurs solides les plus communes, on distingue les carcinomes (affectant des tissus épithéliaux) et les sarcomes (affectant les tissus conjonctifs). Pour les lésions bénignes, on parlera de papillomes ou d'adénomes dans le cas des tumeurs bénignes d'origine épithéliale ou de fibrome (tissu fibreux) ou d'ostéome (tissu osseux) quand il s'agira d'un tissu conjonctif. Dans le cas des tumeurs malignes, on parle de carcinomes quand elles sont d'origine épithéliale (carcinomes épidermoïdes, d'origine malpighienne ou adénocarcinome, d'origine glandulaire) et de sarcomes lorsqu'elles sont d'origine conjonctive (fibrosarcome, ostéosarcome, *etc.*).

1.2. Epidémiologie et enregistrement des cancers

1.2.1. L'épidémiologie du cancer

La définition actuelle du mot épidémiologie vient du dictionnaire élaboré par Last en 1995 où il définit l'épidémiologie comme étant l'étude dans une population donnée, de la répartition des différents états de santé ou phénomènes de santé et leurs déterminants [11]. Les résultats de ces études permettent de contrôler et de combattre ces problèmes de santé. Initialement centrée sur l'étude des maladies infectieuses et en particulier sur celles des épidémies, l'épidémiologie s'est intéressée à partir des années 1950 à d'autres domaines en particulier celui des cancers et des maladies non transmissibles. De ce fait, cette définition est aussi valable pour l'épidémiologie du cancer que pour toute autre domaine de l'épidémiologie. Contrairement à la médecine clinique, qui ne s'intéresse que de façon individuelle

aux patients en diagnostiquant le mal dont ils souffrent et en administrant les traitements qui leur sont le mieux appropriés, l'épidémiologie quant à elle s'intéresse non seulement aux personnes malades mais également aux personnes en bonne santé de la même population. Son intérêt primaire étant les événements affectant un groupe d'individu et non un individu en particulier. Elle cherche ainsi la relation entre les facteurs d'exposition qui sont définis comme tout agent susceptible d'influencer la santé d'une personne et la maladie proprement dite, son but étant de déterminer les facteurs de risque afin de mieux prévenir la maladie. La définition de l'épidémiologie fait ainsi appel à plusieurs notions :

- La distribution qui est la fréquence d'un problème dans ses variations en fonction de différents paramètres tels que le temps, l'espace, les caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, *etc.*) *etc.*
- Les déterminants ou facteurs d'expositions qui dans certains cas sont liés à l'environnement, aux habitudes de vie mais aussi à la génétique.

Ces différentes notions épidémiologiques sont définies à travers les différents domaines de l'épidémiologie. Il existe trois grands domaines en épidémiologie l'épidémiologie descriptive, analytique et évaluative.

1.2.1.1 L'épidémiologie descriptive

L'épidémiologie descriptive a pour but d'étudier la répartition des phénomènes morbides dans les populations et leur variation dans le temps grâce à une quantification qui utilise les statistiques. Elle est l'élément de base pour la mise en place d'une politique de santé cohérente après détermination des priorités, mais aussi pour juger des résultats de cette politique. Elle a comme outil de base des registres permettant de stocker des informations sur la santé des populations et servant ainsi de bases de données. Dans notre cas, il s'agit essentiellement des registres de cancer. Les deux principaux types de registres de cancer sont les registres basés sur la population et les registres hospitaliers. Bien que l'épidémiologie descriptive n'apporte que des informations dites "élémentaires" sur les maladies, son importance est primordiale. Elle permet d'appréhender l'ampleur des phénomènes de santé via l'estimation de leur incidence et prévalence dans le temps. Mais surtout elle permet de formuler des hypothèses permettant la recherche de facteurs de risque

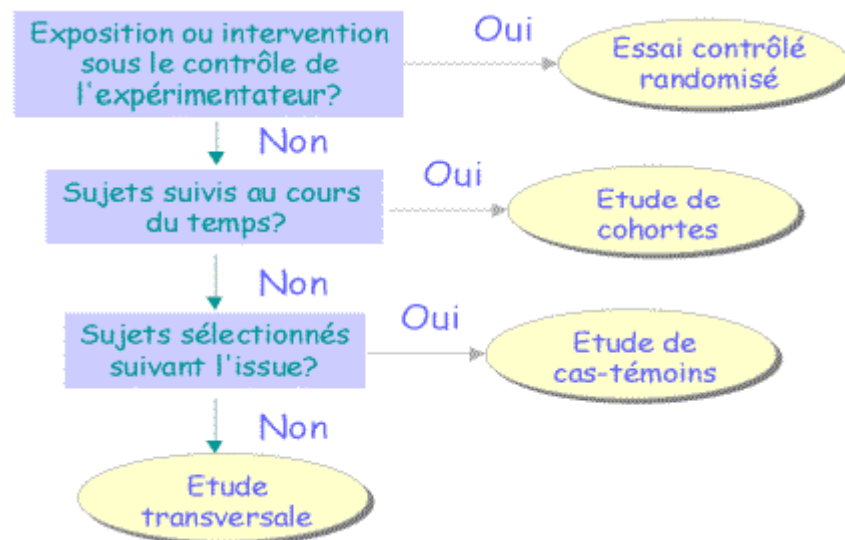
pour des maladies définies. Celles-ci devront par la suite être validées par d'autres études d'où l'épidémiologie analytique.

1.2.1.2. L'épidémiologie étiologique ou analytique

Du fait que les associations (de nature statistique) issues d'études descriptives impliquent rarement une preuve de causalité, les hypothèses issues de ces observations doivent faire l'objet d'études approfondies chez l'Homme et devront éventuellement être complétées par des études chez l'animal. L'épidémiologie analytique vise ainsi à rechercher et à étudier les facteurs de risque et les facteurs protecteurs des maladies. Elle a pour objet l'étude des causes des maladies et la mise en évidence soit d'un lien de causalité (recherche à visée explicative) soit d'une association, ou encore un lien statistique entre un facteur et une maladie (recherche à visée pragmatique). Elle repose sur des techniques de comparaison portant sur la fréquence d'une maladie dans un groupe présentant un facteur de risque et dans le groupe n'en présentant pas ou encore des comparaisons sur les différences d'exposition pouvant expliquer le développement d'une maladie par un groupe et non par l'autre. Elle nécessite de nombreuses études et la synthèse de nombreuses informations issues d'expérimentations biologiques, animales, d'examens cliniques et d'enquêtes en population avant de conclure à une association entre un facteur de risque et une maladie. Elle fait souvent appel à des biomarqueurs, c'est-à-dire des mesures biologiques informatives d'états intermédiaires de la maladie ou de son développement particulier. L'utilisation grandissante de techniques moléculaires pour analyser des biomarqueurs a récemment donné naissance au champ de l'épidémiologie moléculaire, qui peut-être vue comme une branche de l'épidémiologie analytique. La connaissance des facteurs de risque pour une maladie, et de ce fait l'identification de populations ou de groupes à risque, permet d'envisager des interventions sanitaires et des mesures de prévention adaptées, ciblées. La pratique de l'épidémiologie repose sur la réalisation d'enquêtes en fonction des questions que le chercheur se pose (Figure 4). Les principales enquêtes épidémiologiques sont les enquêtes de cohorte, les enquêtes cas-référents, les enquêtes transversales, les essais d'intervention. A terme ces derniers sont

particulièrement pertinents puisqu'il s'agit des seules études qui permettent de démontrer directement une causalité.

Figure 4 : Arbre de décision pour la mise en place d'enquêtes épidémiologiques

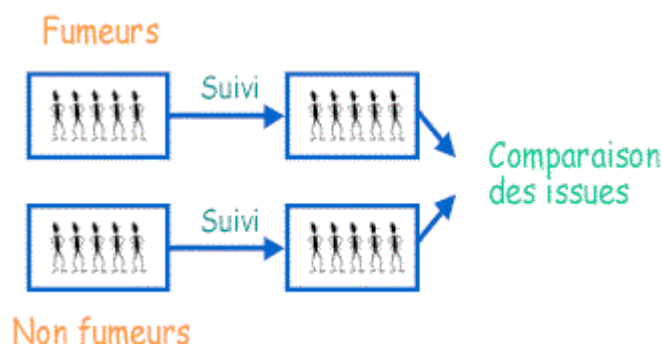


Source : (http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/typ_etud.htm)

1.2.1.2.1. Enquête de cohorte

Une enquête de cohorte est une étude d'observation dans laquelle des informations sont recueillies à partir d'une population sélectionnée (cohorte ou groupe). Cette population est généralement constituée de deux sous-groupes dont l'un est exposé à un facteur défini et l'autre pas.

Figure 5 : Concept d'une étude de cohorte: exemple du tabagisme



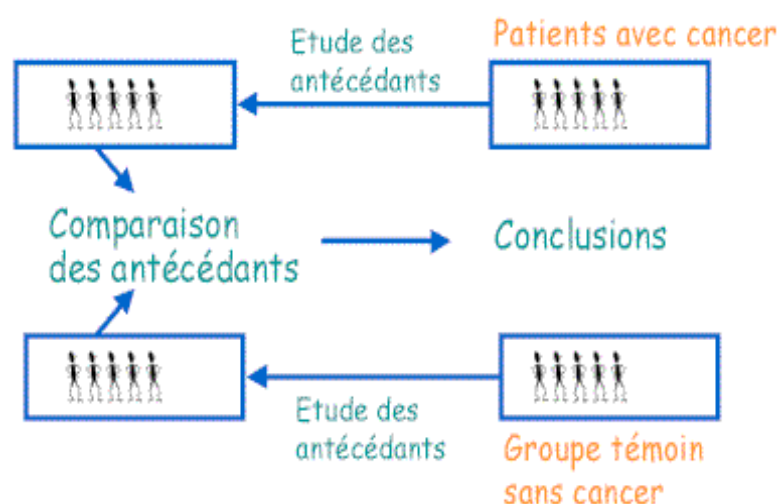
Source : (http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/typ_etud.htm#Etude de cas-témoins)

Ces groupes sont répartis en fonction de leur niveau d'exposition aux facteurs étudiés sans que le chercheur n'exerce aucun contrôle sur l'attribution de l'exposition aux participants. L'ensemble de la population est suivi au cours du temps afin de comparer l'incidence de la maladie entre les individus exposés et non exposés. Elle a l'avantage de permettre l'étude des expositions rares. Néanmoins, ce type d'étude reste onéreux parce qu'il exige de rassembler de grandes populations et requiert un suivi à long-terme. De plus, la variation au cours de temps des facteurs d'exposition et la perte de suivi de sujets peuvent influencer les résultats [12]. La figure 5 schématise le concept d'une étude de cohorte où le tabagisme est pris comme exemple de facteur de risque. Une des plus célèbres études de cohorte est l'étude des « British Doctors » développée par Richard Doll à partir de 1951, qui a suivi la mortalité en relation avec la consommation de tabac pendant 50 ans dans une grande cohorte de médecins britanniques [13].

1.2.1.2.2. Enquête cas-témoins

Une enquête cas-témoins est une étude d'observation dans laquelle les caractéristiques des malades (les cas) sont comparées à celles des sujets indemnes de la maladie (les témoins).

Figure 6 : Concept d'une étude cas-témoins



Source : (http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/typ_etud.htm#Etude de cas-témoins)

Le but de cette étude est la recherche d'un ou plusieurs facteurs d'exposition antérieurs auxquels auraient été exposés aussi bien les cas que les témoins et susceptibles de pouvoir expliquer l'apparition de la maladie. Ce type d'étude sert donc à tester une ou plusieurs hypothèses préalablement établies entre le ou les facteurs de risque étudiés et l'apparition de la maladie. Elle a l'avantage d'être moins onéreuse et plus rapide à mener que les études de cohorte. Elle permet d'étudier une grande variété de facteurs de risque éventuel. Elle est particulièrement adaptée à l'étude des pathologies rares ou ayant une longue période de latence. Par contre elle présente certains désavantages tels que les difficultés de trouver des témoins appropriés, d'obtenir des estimations précises et justes des expositions passées, ni d'établir des séquences temporelles entre les expositions aux facteurs de risque et la survenue de la maladie. Elle est sujette à divers biais, tels que le biais de causalité inverse ou le biais d'information. Une variante de l'étude cas-témoins est l'étude cas-témoins nichée dans une cohorte, ce qui permet de neutraliser les effets ces deux types de biais. Enfin, l'étude cas-témoins ne permet pas d'estimer l'incidence de la maladie. La figure 6 illustre le concept d'une étude cas-témoins [14].

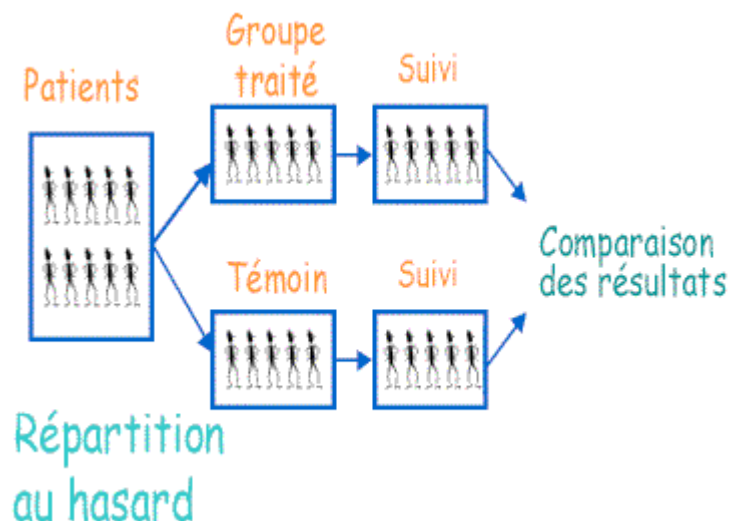
1.2.1.2.3. Enquête transversale

Une enquête transversale est une étude de prévalence qui permet de déterminer la fréquence ou la prévalence de certains facteurs (exposition particulière, maladie ou tout autre phénomène de santé) auxquels une population définie et à un moment précis serait exposée. Elle est réalisée par la sélection d'un groupe de sujets (échantillon) qui sont contactés à un instant donné et classés comme ayant ou non le caractère étudié en fonction des informations obtenues à cet instant. Elle permet ainsi d'avoir un cliché de la population étudiée. Ne nécessitant pas le suivi des sujets, elle a l'avantage d'être plus facile à réaliser. Mais surtout, elle permet d'étudier plusieurs expositions et leurs conséquences éventuelles renvoyant ainsi un reflet des besoins de cette population en termes de soin à un instant donnée [15]. Par contre, elle n'est pas adaptée aux études de maladies rares telles que les cancers.

1.2.1.3. L'épidémiologie expérimentale ou évaluative

En épidémiologie, les essais d'intervention sont les études qui reflètent le mieux les conditions d'expérience de laboratoire. Contrairement aux enquêtes d'observation où les participants déterminent eux-mêmes leur affectation à un groupe ou l'autre tandis que les chercheurs se contentent d'observer passivement le déroulement des événements, l'enquêteur ici exerce un contrôle direct sur l'affectation des sujets aux différents groupes [16]. Elles sont généralement réalisées dans le cadre de la prévention d'une maladie (essais sur le terrain) ou du traitement d'une pathologie déclarée (essais cliniques).

Figure 7 : Concept d'un essai d'intervention



Source : ([http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/typ_etud.htm#Etude de cas-témoins](http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/typ_etud.htm#Etude%20de%20cas-t%C3%A9moins))

Le but des essais sur le terrain est la mise en évidence du rôle éventuel d'un agent ou d'une d'intervention dans la diminution du risque de la maladie parmi les sujets qui n'étaient pas touchés par la maladie au moment du recrutement. Par contre les essais cliniques ont pour but l'évaluation de l'efficacité thérapeutique d'un ou plusieurs traitements nouveaux sur une maladie (Figure 7). L'affectation aléatoire des sujets permet de réduire fortement les biais. Par contre ce sont des études très onéreuses car, elles nécessitent le recrutement d'un grand nombre de sujets et beaucoup de temps. D'autre part, elles peuvent faire appel aux outils de l'épidémiologie descriptive, notamment par l'utilisation des registres de cancer

comme instruments pour évaluer l'incidence et/ou le stade au diagnostic de la maladie. Compte tenu de son importance décisionnelle l'évaluation médico-économique représente un aspect important de l'épidémiologie expérimentale. Les études socio-économiques se proposent d'étudier l'impact différentiel des actions de santé (prévention primaire, secondaire et introduction de nouveaux médicaments) dans un système de soins, de structure et de complexe donnée. Leur but, est d'étudier l'impact de ces actions sur l'efficacité, la qualité de vie, le coût social de la maladie et des traitements dans les conditions se rapprochant le plus possible des conditions normales d'usage

1.2.2. Registre de cancer : principes et méthodes

Un registre de cancer est un outil de surveillance épidémiologique du cancer. Il constitue une part essentielle de tout programme rationnel de lutte contre le cancer [17]. Son objectif principal est de recueillir et de coder l'information sur tous les cancers afin d'établir des statistiques sur les incidences de ces derniers dans une population définie. Il fournit une base pour l'évaluation de l'impact du cancer dans une communauté et son contrôle. Il décrit ainsi l'incidence des différents types de cancer en fonction du sexe, de l'âge et de la répartition géographique, du lieu de résidence *etc.* Les registres de cancer peuvent être généraux ou spécialisés, en population ou hospitalier.

La démarche d'enregistrement commence par la préparation d'une forme appropriée dans laquelle les données pertinentes peuvent être collectées et codées dans un format adapté pour l'entrée dans un ordinateur. Cette étape est appelée le traitement de données. Pour faciliter l'adoption de critères internationaux pour le recueil des données, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a développé le logiciel CanReg [18]. CanReg est un programme informatique créé spécialement pour permettre l'introduction et l'exploitation des différentes données sur les patients atteints de cancer et les différents types de cancer répertoriés dans une population donnée. Il existe plusieurs versions de CanReg dont la dernière CanReg5 a été créée en 2010 par Morten Ervik (http://www.iacr.com.fr/iacr_software.htm). La deuxième étape consiste à examiner les données enregistrées, en vérifier l'exactitude, la cohérence et l'exhaustivité; ce

processus est souvent désigné comme l'édition des données. Ensuite, l'enquêteur résume les données sous une forme concise afin de permettre une analyse ultérieure ce qui est généralement fait en présentant les observations en fonction des caractéristiques clés dans des tableaux, des graphiques *etc.* Il existe deux types principaux de registre de cancer : le registre de cancer basé sur la population et le registre de cancer basé sur l'hôpital.

1.2.2.1. Registre de cancer basé sur la population

Un registre de cancer basé sur la population a la particularité de collecter des données sur les cas de cancer survenus dans une population s'étendant sur un territoire bien défini. Il a un rôle pivot dans le contrôle du cancer au sein de la population en permettant de mesurer de façon objective l'incidence et la mortalité par cancer dans une région définie. Sa fonction primaire est la collecte et la sauvegarde de tous les cas de cancer survenant dans une population définie. Les assistants du registre rassemblent et enregistrent sans interruption les caractéristiques cliniques et pathologiques des cancers en provenance de diverses sources d'information. Le registre analyse et interprète de telles données et fournit des informations sur les variations temporelles des incidences et les caractéristiques spécifiques de certains cancers dans divers segments de la population résidente dans ce territoire. Ce type de registre détient les informations primaires non seulement pour la recherche épidémiologique des causes déterminantes de cancers mais également pour la planification et l'évaluation des services de santé pour la prévention des maladies [19;20].

Les cancers étant des maladies rares pour beaucoup de localisations, il est nécessaire de regrouper les cas de cancer sur plusieurs années afin d'éviter les fluctuations aléatoires. Le type de statistique produite par un registre dépend de la disponibilité d'un dénominateur de population fiable. Ces statistiques doivent être adaptées aux besoins et préoccupations de la population locale sans négliger l'importance d'une comparaison internationale. Les informations sur les cas de cancer doivent être recueillies et classifiées selon le même modèle que les statistiques de population fournies par les organismes nationaux ou internationaux. Les statistiques descriptives

de base doivent être produites et présentées par entités diagnostiques principalement en fonction de la topographie de la tumeur.

En Afrique les registres de cancer populationnels et opérationnels restent encore rares. Dans la sous-région d'Afrique de l'Ouest, il en existe deux dont les données ont déjà été publiées dans l'un des volumes du «Cancer Incidence in Five continents » (CIV) [21]. Il s'agit du registre de cancer de la Gambie et du registre de cancer du Mali.

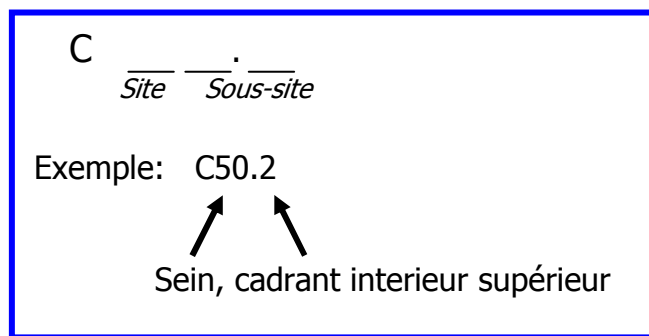
1.2.2.2. Registre de cancer hospitalier

Un registre de cancer basé sur l'hôpital regroupe les cas de cancer diagnostiqués dans la zone géographique de recrutement des patients. Ses objectifs sont par définition différents de celui basé sur la population. Il correspond généralement à un recueil de données hospitalières et plus rarement à une véritable cohorte. Il répond principalement aux besoins administratifs et de planification des hôpitaux mais surtout, aux besoins des patients eux-mêmes. La création d'un registre hospitalier découle de l'idée selon laquelle un patient est mieux traité lorsqu'il en existe un registre puisqu'il permet de s'assurer de la régularité des consultations et du suivi des malades. Certaines données collectées par les registres hospitaliers diffèrent donc de celles collectées par un registre populationnel, notamment en ce qui concerne les données cliniques et de suivi des patients [19;20].

1.2.2.3. Classification internationale des maladies pour l'oncologie et Classification TNM

La classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O), est utilisée depuis plus de 25 ans par les registres de cancer, pour le codage du site (topographie) et de la morphologie de la tumeur qui est généralement obtenue à partir des comptes rendus de pathologie. Ainsi la CIM-O est une classification double qui prend en compte la topographie et la morphologie de la tumeur. Le code utilisé pour la topographie décrit le site d'origine de la tumeur et contient quatre caractères (Figure 8).

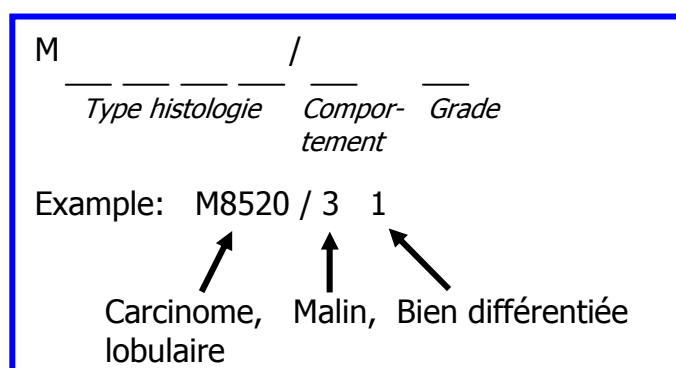
Figure 8 : Structure du code pour la topographie



Source : (Adapté du ICD-O troisième édition) [22]

Le "C" est utilisé pour le terme cancer, les deuxièmes et troisièmes caractères désignent l'organe sur lequel la tumeur apparait et le quatrième caractère est le sous-site du site principale. Ce dernier est codé avec des chiffres allant de 1 à 9. La morphologie quant à elle décrit le type histologique de la tumeur. Son code a 5 caractères allant de M-8000/0 à M-9989/3. "M" désigne la morphologie codée par quatre caractères allant de 8000 à 9989 et représente les différents types histologiques. Les chiffres allant de 0 à 3 codent pour le comportement de la tumeur et nous indiquent si la tumeur est bénigne (0), incertaine (1), in situ (2) ou maligne (3). A la morphologie est souvent associé un sixième caractère désignant le grade de différenciation de la tumeur allant de 1 à 3 (1 bien différenciée, 2 modérément différenciée et 3 pauvrement différenciée) (Figure 9).

Figure 9 : Structure du code pour la morphologie



Source : (Adapté du ICD-O troisième édition) [22]

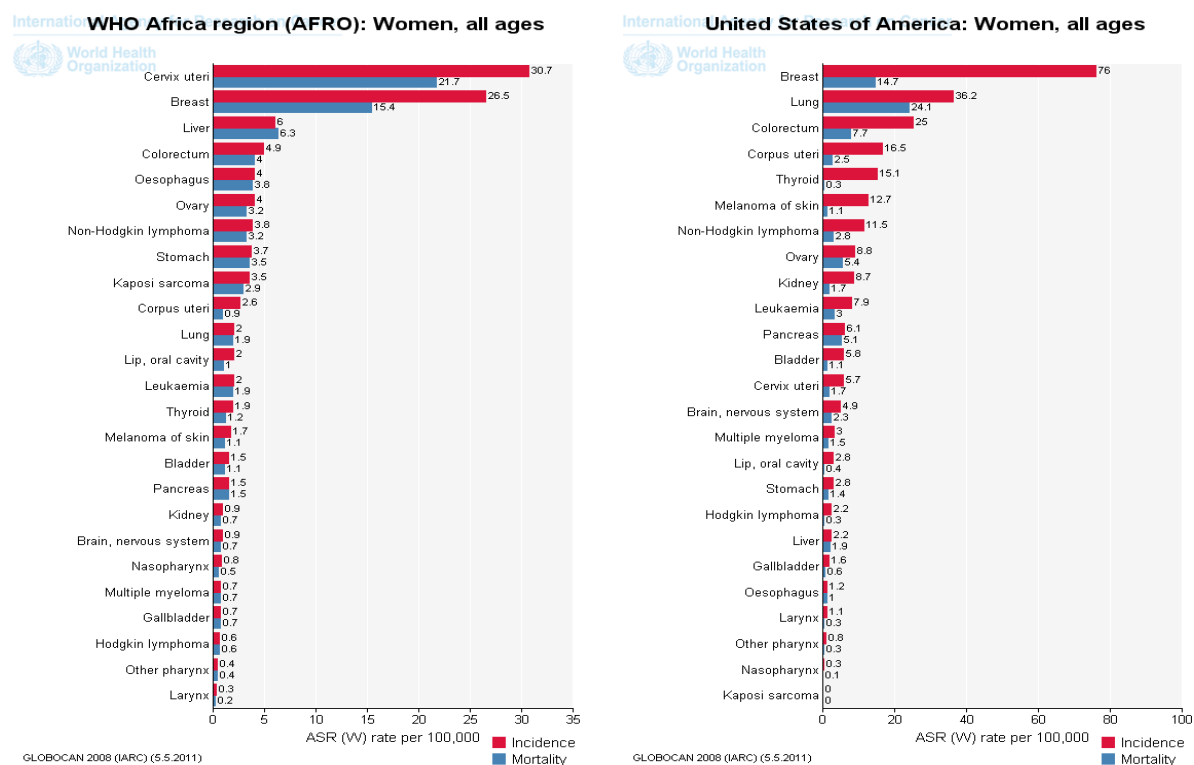
Le stade de la tumeur est également de plus en plus utilisé dans les registres de cancer et dans certains cas où il remplace l'utilisation du grade de la tumeur. Le stade de la tumeur est obtenu par la classification TNM qui est une forme de sténographie clinique utilisée pour décrire l'extension anatomique d'un cancer en termes de tumeur primitive (T), de ganglions lymphatiques régionaux (N), et de métastases (M). A ces composantes, sont attribuées des numéros reflétant leur présence ou leur absence ; chaque stade représentant ainsi une synthèse de ces différentes composantes.

1.3. Cancer du sein

1.3.1. Incidence

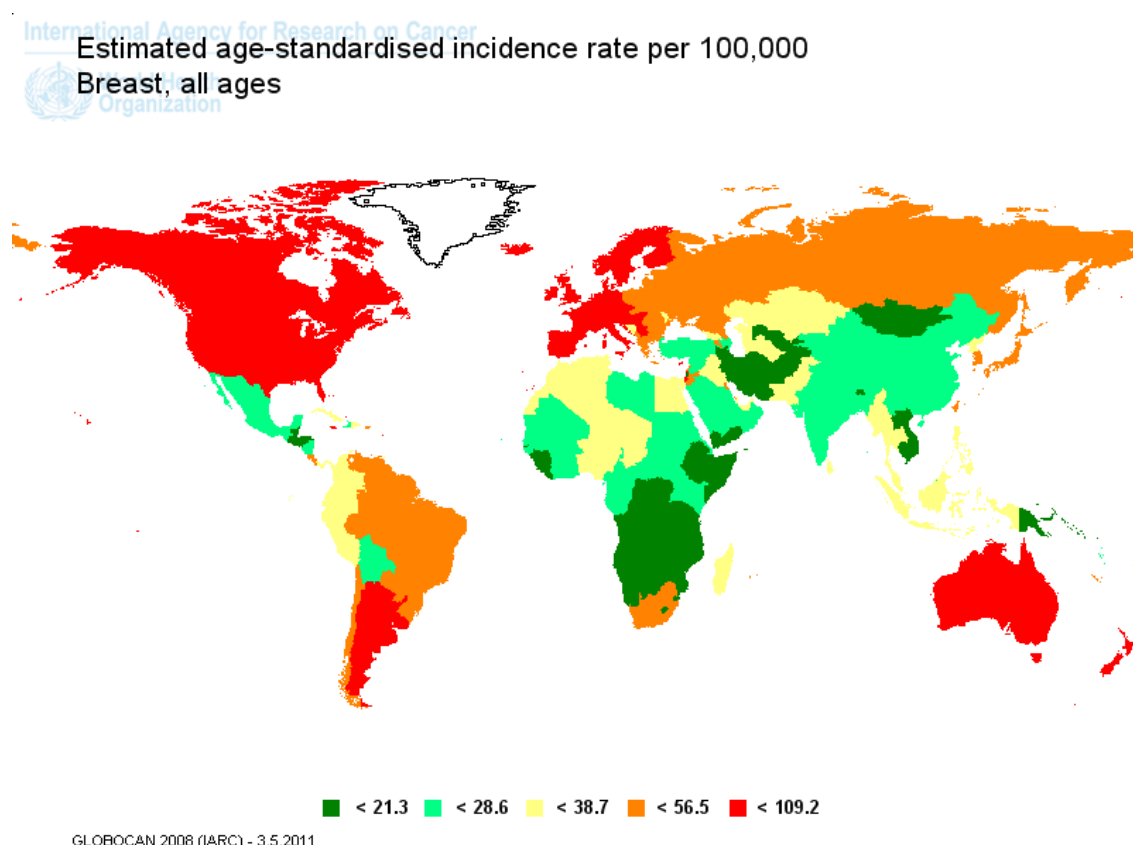
Le cancer du sein est de loin le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde avec environ de 1,38 millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2008 (23% de tous les cancers).

Figure 10 : Comparaison des taux d'incidence et de mortalité des cancers entre l'Afrique subsaharienne et les Etats Unis d'Amérique



Il est la deuxième cause de mortalité par cancer chez les femmes d'Afrique subsaharienne (après le cancer du col de l'utérus) et chez les femmes Américaines (après le cancer du poumon) (Figure 10). Néanmoins il présente les meilleurs taux de survie que la plupart des autres cancers, avec environ 189 000 décès enregistrés en 2008 [1]. L'Afrique subsaharienne a des incidences relativement faibles avec un taux d'incidence inférieur à 25 nouveaux cas pour 10⁵ femmes-années, bien que le cancer du sein soit parmi les deux cancers les plus fréquents (où il occupe le rang de premier ou de deuxième cancer en fréquence en fonction du pays) (Figure 10). Par contre, dans les régions développées, telles que l'Amérique du Nord, l'Europe de l'Ouest, ou en Australie on note les taux d'incidences les plus élevés avec des taux supérieurs à 90 pour 10⁵ femmes.

Figure 11 : Taux d'incidence standardisés du cancer du sein dans le monde ; taux pour 100.000 femmes



Source : (<http://globocan.iarc.fr/>)

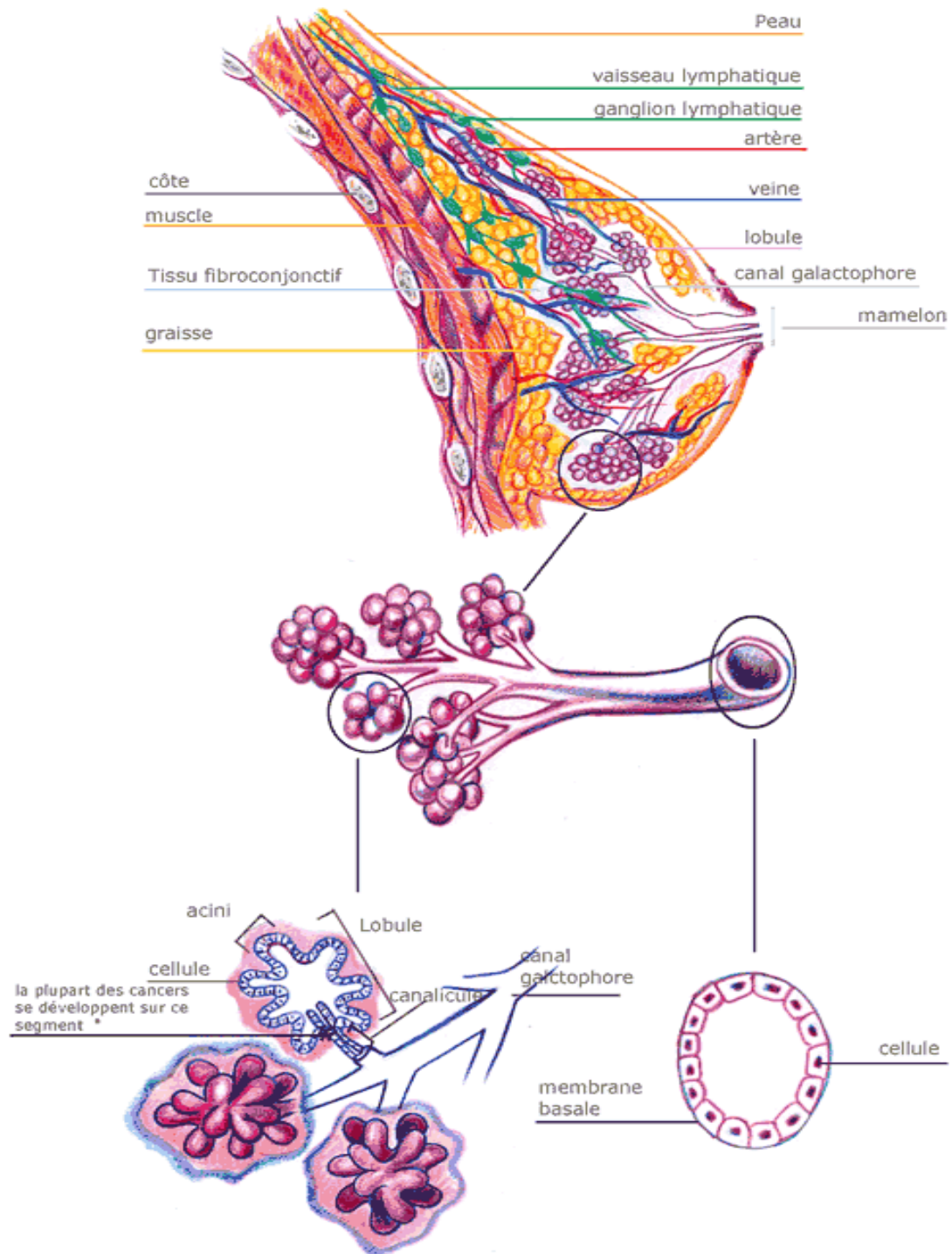
Les taux d'incidence intermédiaires sont observés en Eurasie du Nord et chez les femmes d'Amérique latine notamment le Brésil (Figure10). Par rapport à son taux d'incidence l'Afrique subsaharienne détient les taux de mortalité parmi les plus élevés, avec un décès enregistré pour moins de deux femmes diagnostiquées (ratio 1:1,7) contre 1 décès enregistré pour 5 femmes diagnostiquées aux Etats-Unis (ratio 1:5,3) (Figure 11). Une caractéristique des pays en émergence est l'augmentation de la mortalité par cancer du sein alors que celle-ci est stable ou en baisse dans les pays développés [23;24] . Ce taux élevé de mortalité s'expliquerait par l'hypothèse selon laquelle dans les pays pauvres, les femmes atteintes de cancers sont de façon générale diagnostiquées à des stades avancés, ceci étant le résultat d'un manque d'information, d'infrastructures d'accueil, de moyens thérapeutiques et le résultat de croyance populaire qui amènent souvent les patientes à recourir à des pratiques thérapeutiques traditionnelles inefficaces. Bien que ces explications aient probablement un certains poids dans la mortalité par cancer du sein dans les pays africains, il est important de noter que le cancer du sein de nos jours n'est plus considéré comme une maladie homogène ou unique, mais comme une maladie hétérogène composée de plusieurs sous-types moléculaires distincts, ayant chacun des pronostics différents et affectant les femmes de façon différente en fonction de l'âge, du statut ménopausique et de l'ethnicité [25-29].

1.3.2. Définition et classification

Le sein ou la glande mammaire est embryologiquement une glande sudoripare cutanée très modifiée et spécialisée dans la synthèse et la sécrétion du lait. Elle est couverte de peau et de tissus sous-cutanés. Elle repose sur les pectoraux dont elle en est séparée par une fascia. Le sein est composé de deux éléments essentiels : le stroma constitué essentiellement de graisse, de tissus mous, de vaisseaux sanguins et lymphatiques dont le sein tire sa morphologie ; viennent ensuite les éléments épithéliaux constitués essentiellement des lobules et des tubes canaux qui représentent les unités fonctionnelles de la glande mammaire [30] (figure 12). Le développement mammaire débute au cours de la période embryonnaire. Sa prolifération et sa différenciation se font au moment de la puberté sous contrôle hormonal. La prolifération des conduits de la glande se fait sous l'influence des

œstrogènes (œstradiol en particulier), de la progestérone, de l'hormone de croissance et des stéroïdes surrénaliens.

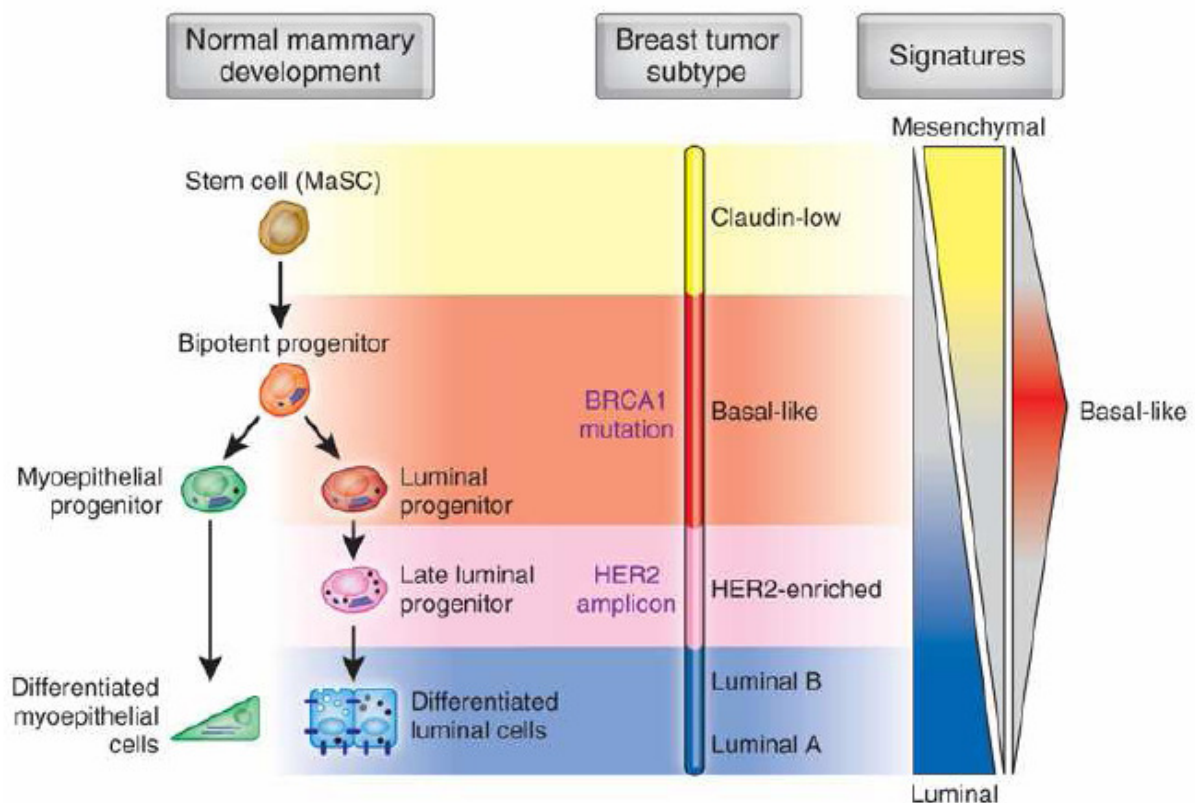
Figure 12 : Anatomie du sein féminin



Source : (<http://www.centre-des-coteaux.be/site.php?r=comprendre>)

Le développement des alvéoles à leur extrémité requiert en plus la prolactine [31]. Enfin, sa différenciation complète a lieu à la fin de la première gestation. La mamelle passe d'une structure majoritairement conjonctive à une structure épithélio-glandulaire active. En effet, lors de la gestation, les taux élevés de progestérone et d'œstrogènes induisent une croissance rapide en longueur et une ramification du système canalaire, une expansion des alvéoles pré-existantes aux extrémités des conduits et une prolifération d'alvéoles supplémentaires [32]. A la ménopause la densité mammaire se modifie avec une réduction du compartiment épithélio-glandulaire et une augmentation proportionnelle de la masse grasseuse. Le cancer du sein résulte d'une prolifération anormale des cellules de la glande mammaire. C'est le plus souvent un carcinome né de l'épithélium des glandes proprement dites ou de leurs canaux. Histopathologiquement, environ 95% des cancers du sein sont des adénocarcinomes qui naissent dans les unités ducto-lobulaires du sein [33].

Figure 13 : Modèle humain du tissu mammaire épithélial lié aux différents sous types moléculaires



Source : (Prat, A. et Perou ,C.M.) [34]

Plus de 80% des cancers invasifs du sein sont de type canalaire contre environ 5 à 10% pour le type lobulaire [35]. La diversité cellulaire et moléculaire des cancers du sein reflète la diversité des types de cellules épithéliales qui peuvent être à l'origine des cancers. La Figure 13 représente la séquence de la différenciation de la cellule mammaire normale et distingue différents états cellulaires et moléculaires qui peuvent être à l'origine de types de tumeurs exprimant des caractéristiques définies. En pratique, les cellules luminales qui bordent la lumière des lobules et des canaux expriment certains marqueurs tels que les cytokératines CK8/18 et CK19 importants lors du diagnostic différentiel. Les cellules myoépithéliales (ou basales) entourent les cellules luminales et sont au contact de la membrane basale. Elles expriment les cytokératines CK 5/6, CK14, CK17 et des marqueurs musculaires lisses comme l'actine musculaire lisse [36;37]. Il existe aussi des cellules souches pro-génitrices qui peuvent se différencier en cellules basales ou luminales. Elles sont situées dans les canaux en faible nombre (Figure 12). Ainsi, de nos jours, le carcinome canalaire infiltrant est classé en cinq types moléculaires bien distincts (Figure 13) [38].

- Le type luminal A qui est caractérisé par la présence des récepteurs à l'œstrogène (ER+), à la progestérone (PR+), et par l'absence du récepteur de facteur de croissance épidermique humain (HER2-).
- Le type luminal B caractérisé par la présence des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone, et du récepteur de facteur de croissance épidermique humain (HER2+). Ces deux premiers types sont généralement associés à de bons pronostics [39].
- Le type *basal-like* est négatif aux récepteurs à l'œstrogène (ER-), à la progestérone (PR-), et aux récepteurs de facteur de croissance épidermique humain (HER2-) (EGFR -). Il est caractérisé par l'expression d'au moins un des marqueurs de cellules basales à savoir la CK5/6, vimentine, actine musculaire lisse, c-kit ou EGFR. Ces tumeurs ont la particularité de présenter un taux élevé de mutations du gène suppresseur de tumeur *TP53*. Elles sont généralement considérées comme étant des tumeurs triples négatives (ER-, PR-, HER2-) bien qu'il n'y ait pas de superposition complète entre les deux groupes [40]. Ces tumeurs ont généralement un mauvais pronostic [39].

- Le type HER2+ caractérisé par la surexpression des récepteurs du facteur de croissance épidermique quel que soit le statut des autres récepteurs. Ils sont également de mauvais pronostic [39].
 - Le type « normal » dont le profil d'expression génique est proche de celle du tissu mammaire normal. Il regroupe également les différents types inclassables.
- Enfin, contrairement au type *basal-like* ou aux tumeurs triple-négatives, les types luminaux sont généralement associés à un pronostic relativement favorable [41].

1.3.3. Cancer du sein et ethnicité

Le cancer du sein chez les femmes africaines est caractérisé par une prédominance de cancers pré-ménopausiques avec plus de 70% des cas affectant les femmes de moins de 50 ans et des pics d'incidence se trouvant dans la tranche d'âge 39-49 ans. Par contre, chez les femmes du type caucasien, le cancer du sein est caractérisé par une prédominance de cancers post-ménopausiques avec un pic d'incidence dans la tranche d'âge 60-64 ans. Ces différences ne sont pas uniquement dues à la structure démographique des populations. L'idée selon laquelle cette maladie affecterait les femmes de façon différente en fonction de leur appartenance ethnique vient du fait que, bien que les femmes africaines américaines (AA) aient de façon générale des taux d'incidence bas par rapport aux femmes caucasiennes américaines (CA), non seulement elles ont un taux de mortalité plus élevé mais leur taux d'incidence de cancer du sein chez les femmes jeunes est plus élevée. Il est de nos jours clairement établi que les femmes AA ont une incidence élevée de cancers agressifs de type *basal-like* ou triple négatif contrairement aux femmes CA qui ont plus de cancers du type luminal [25;42], bien que la connaissance des types moléculaires de cancer du sein des femmes africaines reste encore limitée, les études disponibles montrent clairement que les femmes africaines ont plus de cancers triples négatifs que les cancers du type luminal [42-45]. Ces observations ont été vérifiées par des études menées sur des femmes anglaises d'origine africaine. Les résultats ont montré que ces dernières étaient pour la plupart multipares, avec une prédominance de cancers pré-ménopausiques dont la majorité étaient triple négatifs [46].

1.3.4. Facteurs de risque

En plus de développer des cancers du sein à des âges relativement jeunes, les femmes africaines ont généralement leurs premières grossesses menées à terme à des âges jeunes compris entre 18 et 19 ans. Elles ont en moyenne 5 enfants et pratiquent l'allaitement maternel exclusif et intensif [47;48]. Dans ce paragraphe nous discuterons essentiellement des facteurs de risque liés à la vie reproductive des femmes et de leur influence sur les différents types moléculaires de cancer du sein.

1.3.4.1. Age des premières règles

Indépendamment de la ménopause, il est établi que les femmes qui ont leur première règle à des âges jeunes (≤ 12 ans) ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein que celles qui ont eu les leurs à des âges plus tardifs et dont le risque est en général abaissé de 10 à 24% [49;50]. En effet, celle-ci (≤ 12 ans) seraient exposées plus longtemps aux hormones et à des cycles ovulatoires réguliers ce qui augmenterait leur risque de faire un cancer du sein [49].

1.3.4.2. Age à la première grossesse, parité, allaitement

Un jeune âge à la première grossesse menée à terme prédit un risque réduit de développer un cancer du sein au cours de la vie [50]. Ceci serait le résultat de la maturation finale des cellules mammaires sous la stimulation des concentrations hormonales pendant la grossesse [35;50-53]. Les cellules ayant subi cette maturation sont ainsi moins exposées aux risques d'erreurs de réplication de l'ADN lors des divisions cellulaires. Néanmoins, pour des raisons inconnues, l'effet protecteur suivant la première grossesse menée à terme ne serait pas immédiat et prendrait une quinzaine ou vingtaine d'années environ avant d'être effectif [54-56]. Par ailleurs, il est important de noter l'effet paradoxal de la parité sur le risque de développer un cancer du sein. Après une première grossesse menée à terme, il y aurait une augmentation transitoire du risque de développer un cancer du sein [55;57-59]. Ce risque s'étendrait sur une dizaine d'année et s'expliquerait par la préexistence de cellules tumorales qui, sous l'influence du taux hormonal circulant dans le sang pendant la grossesse, se développeraient rapidement [54;56].

Tout comme l'âge aux premières règles, il est bien établi que les femmes nullipares ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein que les femmes pares [35;53;60]. Ce risque est beaucoup plus évident chez les femmes post-ménopausées que chez les femmes pré-ménopausées. Ainsi, chez la femme post-ménopausée, une parité élevée est liée à une baisse du risque de développer un cancer du sein. Chaque enfant additionnel est lié à une baisse du risque de 7% à long-terme [35;53;60]. En plus de la protection due à une parité élevée, de nombreuses études ont montré que, plus le nombre d'années séparant les grossesses est faible, plus le risque sur le long-terme est bas [61;62]. Ceci s'expliquerait par le fait que, par les grossesses multiples et rapprochées, les cellules mammaires se différencient rapidement réduisant par là le temps d'accumulation de dommages au niveau de l'ADN [35;53]. Néanmoins certaines études ont montré que comparativement aux femmes nullipares, les femmes pares atteintes de cancer avant l'âge de 30 ans étaient diagnostiquées à des stades avancés de la maladie et avaient ainsi des taux de mortalité supérieurs par rapport aux nullipares [63]. Enfin, il est bien établi que les femmes qui ont allaité ont un risque plus bas que les femmes n'ayant jamais allaité, avec une réduction allant jusqu'à 50% pour des femmes qui ont allaité pendant deux années et plus [64].

1.3.4.3. Sources exogènes des produits hormonaux

Il a été établi que les sources exogènes de produit hormonaux telles que les contraceptifs oraux, les traitements substitutifs de la ménopause de façon générale augmentent le risque de développer le cancer du sein [65]. Néanmoins ce risque est minime (1.24 à quatre années d'utilisation et 1.16 après cinq à dix années d'arrêt) et ne serait effectif que sur une dizaine d'année et ne serait restreint qu'aux cancers hormono-dépendants avec un risque plus accentué entre une association œstrogène progestérone [66-68]. Récemment plusieurs études ont mis en évidence un potentiel effet néfaste des contraceptions à base de phyto-oestrogènes sur le risque de développer un cancer du sein.

1.3.4.4. Obésité

L'obésité (indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m²) a un effet paradoxal sur le risque de développer un cancer du sein. Alors qu'il est protecteur chez les femmes pré-ménopausées, il augmente le risque chez les femmes post-ménopausées. Chez les femmes pré-ménopausées, l'excès de tissu adipeux entraînerait l'absence d'ovulation réduisant ainsi le taux de circulation des œstrogènes dans le sang. Par contre chez les femmes post-ménopausées, l'augmentation du risque s'expliquerait par une circulation continue du taux d'œstrogènes dans le sang. En effet les œstrogènes étant également produits à partir du cholestérol, les femmes obèses ont tendance à présenter une synthèse d'œstrogène augmentée qui compense en partie la réduction de celle-ci lors l'arrêt du cycle ovarien chez les femmes post-ménopausées.

Bien que ces facteurs aient été bien établis comme ayant une influence sur le risque de développer un cancer du sein, il est important de noter que ces risques sont restreints aux cancers du sein hormono-dépendants [69-73], à l'exception de l'allaitement qui a été établi comme un facteur protecteur indépendamment du type de cancer [73]. En effet, avec la stratification du cancer du sein en différents types moléculaires, de plus en plus d'études ont montré que l'influence de la vie reproductive sur le risque de développer un cancer du sein n'était significative que pour les cancers du sein hormono-dépendants. Une étude sur l'association entre les types moléculaires de cancer du sein et les facteurs de risques liés à la vie reproductive a comparé les associations de ces facteurs pour différents types moléculaires. La comparaison entre les cas a montré qu'un âge jeune aux premières règles (≤ 12 ans) était moins fréquent chez les femmes PR- que PR+. La nulliparité et un âge avancé lors de la première grossesse étaient moins fréquents chez les femmes ER- que chez les femmes ER+, l'obésité chez les femmes jeunes était plus fréquente chez les femmes ER-/PR- que chez les ER+/PR+. Par contre chez les femmes plus âgées (>50 ans), l'obésité était plus fréquente chez les femmes PR+ que les femmes PR-. Dans un contexte d'étude cas-témoins, cette étude a montré que la nulliparité, un âge tardif à la première grossesse, et l'obésité chez les femmes jeunes étaient clairement associés aux cancers du sein hormono-dépendants [74].

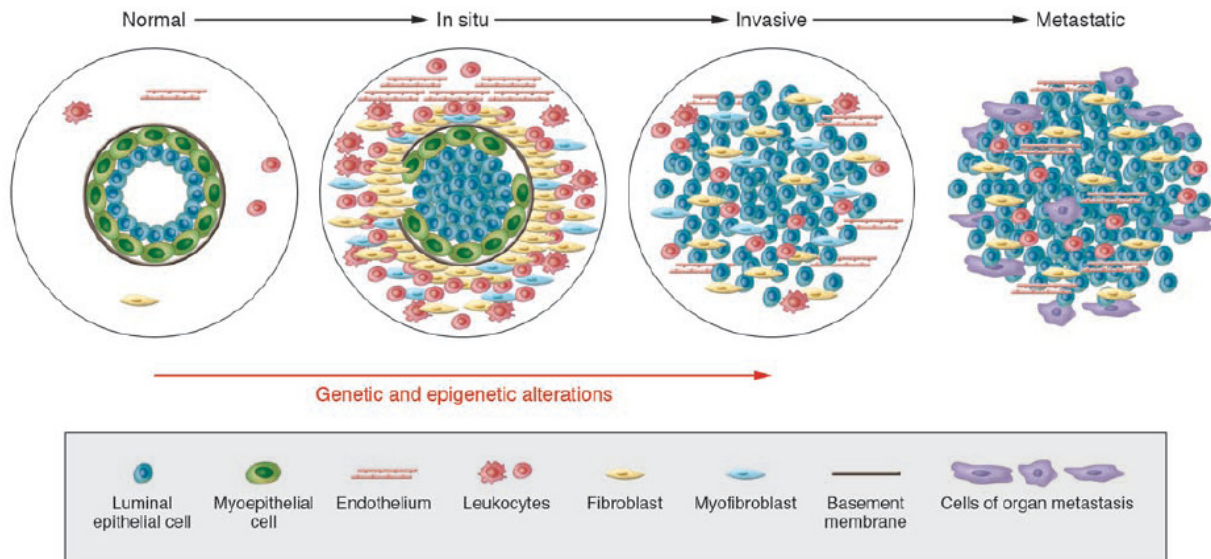
1.3.4.5. Susceptibilités génétiques

Entre 5 et 10 % des cancers du sein sont associés à une prédisposition génétique [75] dont 2 à 5% des cas attribuées essentiellement au syndrome héréditaire du cancer du sein et de l'ovaire [76;77]. C'est une maladie génétique due à la mutation du gène *BRCA1* localisé sur le chromosome 17 de l'ADN ou du gène *BRCA2* localisé sur le chromosome 13. Ces gènes sont impliqués dans la réparation de l'ADN, la stabilité du génome et dans le contrôle de la mort cellulaire programmée (apoptose) [78]. La mutation de *BRCA1* entraîne une augmentation très significative du risque d'avoir un cancer du sein, avec un risque de récurrence. Elle augmente aussi le risque de développer un cancer de l'ovaire, ainsi que le risque de développer le cancer de la prostate chez l'homme. La mutation de *BRCA2* quant à elle entraîne une augmentation du risque de cancer du sein (également chez l'homme) et de l'ovaire chez la femme; ce risque étant plus bas que celui conféré par la mutation du gène *BRCA1*. Bien que n'étant responsable que d'un faible pourcentage de cancers du sein, les sujets ayant cette mutation ont un risque élevé de l'ordre de 50 à 60% mais pouvant pour certains groupes ethniques et certaines générations être supérieur à 80% de développer le cancer du sein et de l'ovaire [79-81]. Les cancers dus à ces mutations affectent essentiellement les femmes jeunes. D'autres gènes dont la mutation héréditaire prédispose au cancer du sein sont *CHECK2* et *TP53*, ce dernier dans le cadre d'un syndrome de prédisposition à des cancers multiples (syndrome de Li-Fraumeni).

1.3.5. Mécanismes de la cancérogenèse du sein

L'histoire naturelle du cancer du sein canalaire suit une séquence histologique commençant par l'hyperprolifération canalaire, avec évolution ultérieure vers les carcinomes *in situ* et localement invasifs, et enfin vers une maladie métastatique [82;83] (figure 14). Les conduits mammaires normaux sont composés d'une membrane basale et d'une couche de cellules épithéliales luminales et enfin de cellules myoépithéliales. Les cellules du stroma comprennent différents leucocytes, fibroblastes, myofibroblastes et des cellules endothéliales.

Figure 14: Modèle hypothétique de la progression du cancer du sein



Source : (Polyak, K.) [84]

Dans les carcinomes *in situ* les cellules myoépithéliales sont épigénétiquement et phénotypiquement altérées et leur nombre diminue, peut-être à cause de la dégradation de la membrane basale. Dans le même temps, le nombre de fibroblastes, de myofibroblastes, de lymphocytes et de cellules endothéliales augmentent. La perte de cellules myoépithéliales et de la membrane basale entraîne une évolution vers les carcinomes invasifs par lequel les cellules tumorales peuvent envahir les tissus environnants et migrer vers des organes éloignés pour aboutir finalement à des métastases [84].

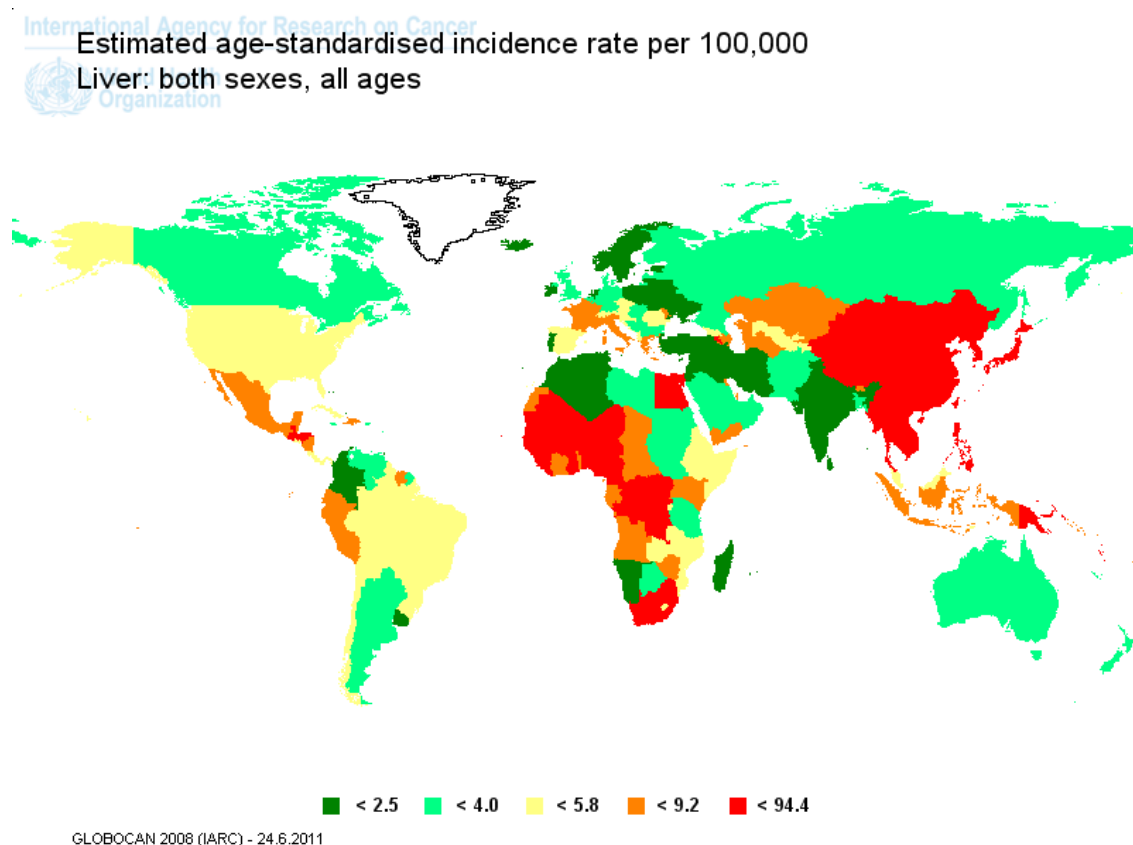
1.4. Cancer du foie

1.4.1. Incidence et définition

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe à partir des cellules du parenchyme (les hépatocytes) et représente 75 à 90% des cancers primitifs du foie [85]. Dans le monde, en 2008, le cancer du foie a été le cinquième cancer le plus fréquent chez les hommes (522 000 nouveaux cas, soit 7.9% de tous les cancers) et le septième cancer le plus fréquent chez les femmes (226 000 nouveaux cas, soit 6.5% de tous les cancers) [1]. Les autres types de cancers du foie à savoir le cholangiocarcinome intrahépatique (développé à partir des cellules épithéliales des canaux biliaires intra-hépatiques), l'hépatoblastome (tumeur embryonnaire maligne

de l'enfant) et l'angiosarcome (développé à partir des vaisseaux sanguins) sont des formes relativement rares de cancer du foie.

Figure 15 : Estimation des taux d'incidence standardisés sur l'âge (TSA) du cancer du foie dans le monde ; taux pour 100.000 personnes-années

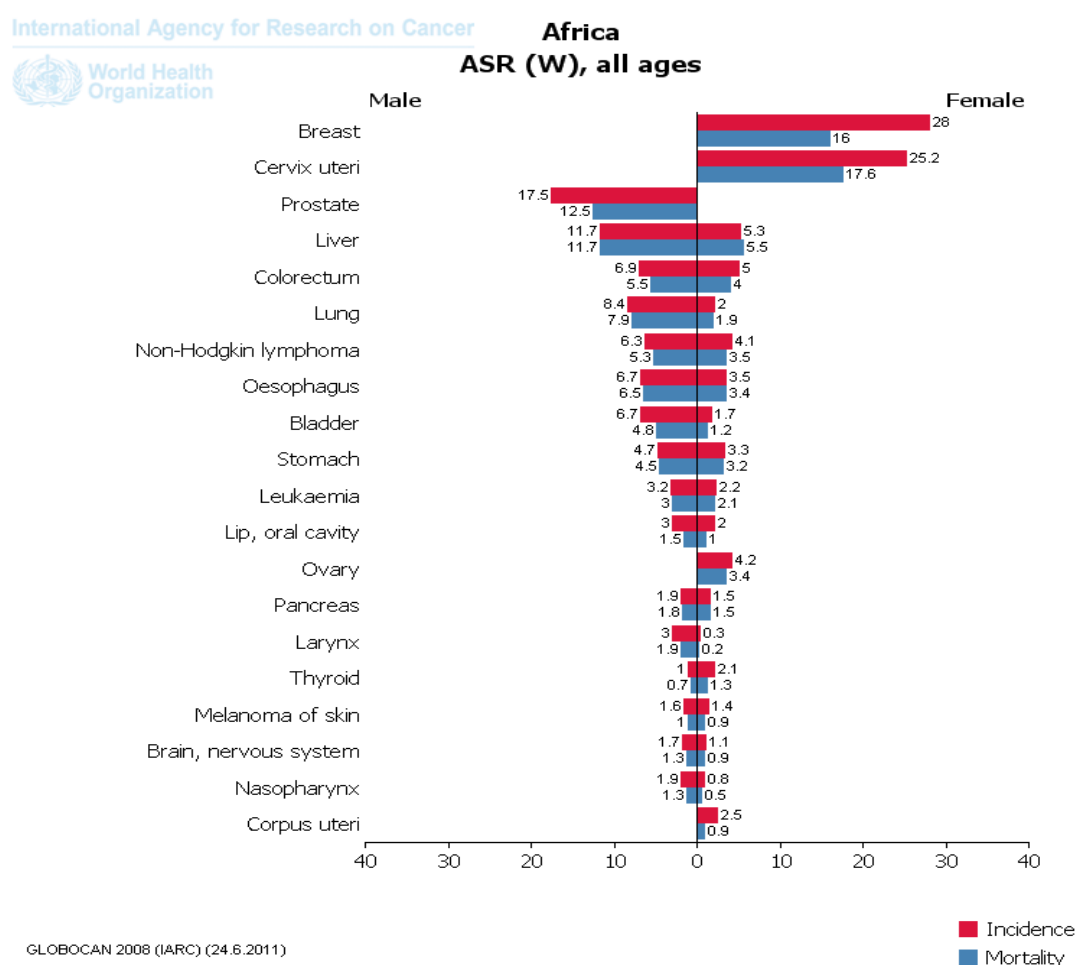


Source : (<http://globocan.iarc.fr/>)

Néanmoins, dans certaines parties du monde telles que la Thaïlande, l'infection des canaux biliaires par la douve du foie (*Opisthorchis viverrini*) suite à la consommation de poissons crus rend l'incidence du cholangiocarcinome très élevée [6]. Avec une estimation de 696 000 décès en 2008 (478 000 chez les hommes et 218 000 chez les femmes) le cancer du foie est la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde. La répartition géographique de la mortalité est similaire à celle de l'incidence avec des taux de survie à 5 ans inférieurs à 10% [1] et un ratio incidence/mortalité de 0,93. Sa distribution géographique présente de fortes disparités avec environ 85% des cas survenant dans les pays en voie de développement [1;86]. Il s'agit pour l'essentiel des pays d'Asie de l'est et d'Afrique subsaharienne où les taux d'incidence

sont de l'ordre de 90 pour 100,000 personnes-années (Figure 15). Dans les pays développés notamment les Etats-Unis d'Amérique, les taux d'incidence du CHC sont nettement inférieurs mais, montrent une augmentation soutenue avec un triplement entre 1975 et 2005 [87]. Des tendances similaires ont été observées en Italie, au Royaume Uni, au Canada, au Japon ou encore en Australie [88]. Cette augmentation s'expliquerait par une augmentation des infections par le virus de l'hépatite C, mais aussi par l'augmentation de l'incidence des syndromes métaboliques liés à l'obésité. En Afrique subsaharienne, le CHC est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme et le troisième chez la femme. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans la partie Ouest du continent où le cancer du foie est le premier cancer chez l'homme (Figure 15).

Figure 16 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du foie par sexe en Afrique subsaharienne



Source : (<http://globocan.iarc.fr/>)

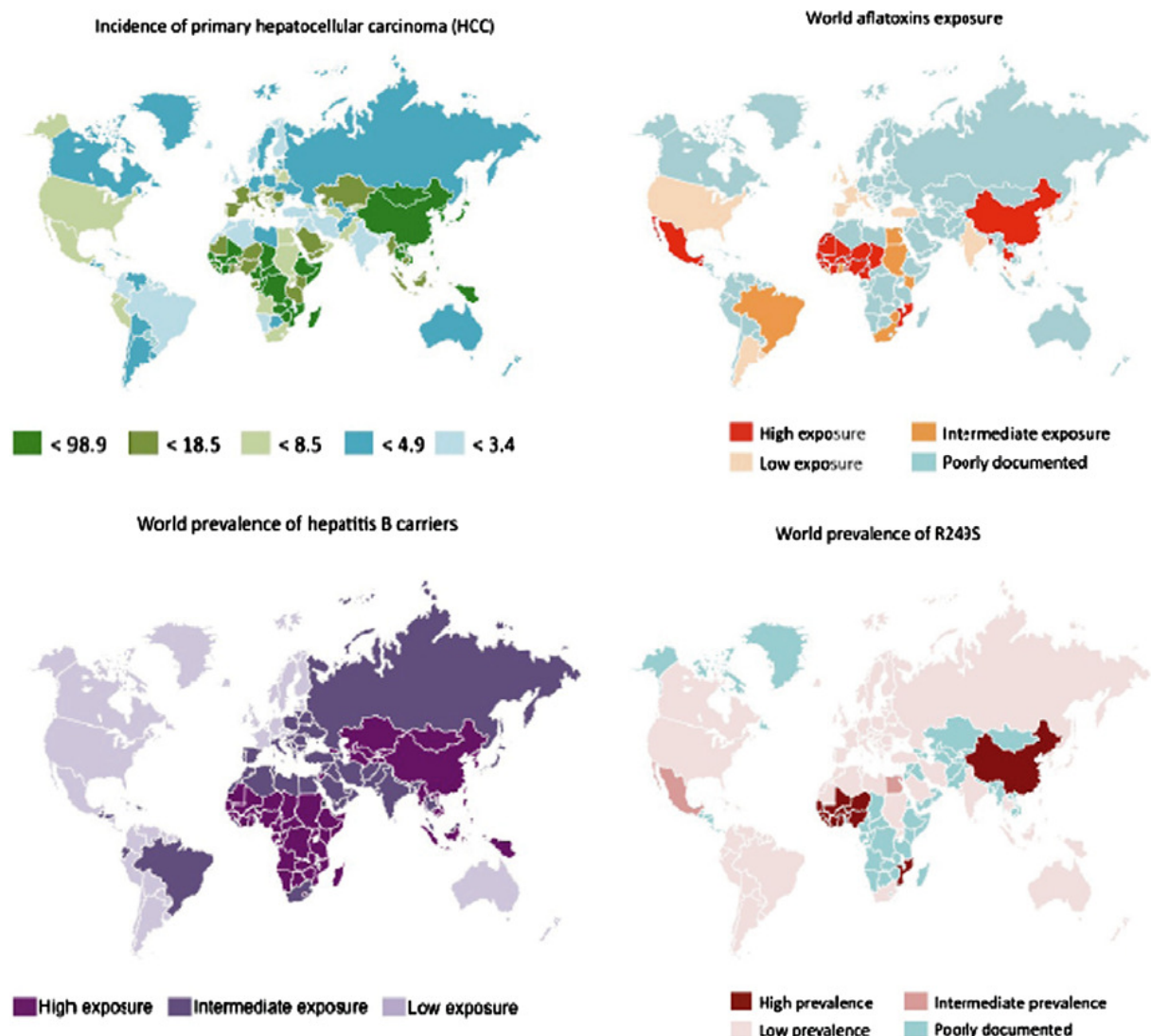
Le CHC étant une maladie de très mauvais pronostic, le taux de mortalité est égal à celui de l'incidence (ratio incidence/mortalité : 1) (Figure 16). Enfin, dans le monde et de façon générale, cette pathologie affecte plus fréquemment les hommes que les femmes avec un sexe ratio homme/femme moyen d'environ 2,4 [86;89]. Bien que les différents facteurs de risque aient été clairement identifiés, cette disparité homme femme reste encore largement inexpiquée.

1.4.2. Facteurs de risque

Dans les années 50, de nombreux pathologistes avaient initialement proposé la possibilité que l'infection chronique du foie par des virus pouvait entraîner un cancer du foie [90-92]. Ils avaient noté qu'au moins 80% des cas de cancer du foie survenaient sur des foies cirrhotiques. Edmondson en 1958 mettait en évidence qu'aux Etats-Unis d'Amérique et en Europe de l'Ouest, 3 à 10% des hommes ayant une cirrhose développaient un CHC, tandis qu'en Asie et en Afrique, 15 à 50% d'homme atteints de cirrhose développaient un CHC [92]. Il a été ainsi proposé qu'en Europe, la cirrhose était essentiellement due à une consommation excessive d'alcool. Mais, vu qu'en Asie et en Afrique la consommation excessive d'alcool était assez rare, l'implication d'autres agents comme étant responsables de la cirrhose et du CHC a été suggérée. Ces agents comprenaient les déficiences alimentaires, des expositions aux toxines et des infections virales chroniques. De nos jours, il est bien établi que dans le monde 80 à 95% des CHC sont associés à l'infection chronique des hépatocytes par les virus humains des hépatites B et C (VHB, VHC) [93]. En Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est la majorité des CHC est essentiellement d'origine infectieuse, mais aussi due à une consommation d'aliments contaminés par la mycotoxine aflatoxine B1 tandis que dans les pays développés, le CHC est essentiellement dû à la consommation excessive d'alcool et une exposition au VHC. La figure 17 montre la répartition mondiale des taux d'incidence du CHC, de l'infection chronique au VHB, et de l'exposition à l'aflatoxine ainsi que la prévalence de la mutation du gène R249 signature d'une exposition à l'aflatoxine [94-96]. On remarque dans les régions du monde où l'incidence du CHC est élevée, l'infection par le VHB et l'exposition à l'aflatoxine le sont également ce qui n'est pas le cas des pays à incidence modérées ou faible [97]. Dans les paragraphes suivants, nous

développerons essentiellement les facteurs de risque lié à l'infection par le VHB et l'exposition à l'aflatoxine B1 et le VHC.

Figure 17 : Prévalences du carcinome hépatocellulaire, des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B, de l'exposition à aflatoxine et de la mutation R249 du gène *TP53* dans le monde



Source: (Gouas et al [97]: Geographical distribution of incidence of HCC, exposure to aflatoxin, Hepatitis B Virus chronic carriage and prevalence of R249S mutation. Données d'incidence du CHC: GLOBOCAN 2002, IARC (<http://www-dep.iarc.fr>); et, données de la prévalence de R249S : IARC TP53 Mutation Database, R12 [98] (<http://www-p53.iarc.fr>). Données sur le portage chronique : Organisation Mondiale de la Santé et les données sur l'exposition à l'aflatoxine sont référencées dans le text. Dessin : Servier Medical Art (<http://www.servier.fr/smart/homesmart.asp>)

1.4.2.1. Epidémiologie de l'infection par le Virus de l'hépatite B

Le VHB est un petit virus enveloppé à ADN de la famille des *Hepadnaviridae* [99] qui comprend également des virus de primates supérieurs (gorille, chimpanzé, gibbon, orang-outan, singe laineux), de rongeurs (marmotte américaine : WHV, écureuil fouisseur : GSHV, écureuil arctique) et d'oiseaux (canard de Pékin : DHBV, héron cendré). Contrairement aux autres virus à ADN infectant l'Homme, le VHB a besoin pour sa réplication d'une transcription reverse. Lors de celle-ci (réplication), le VHB ne copie pas directement le génome de son ADN comme c'est le cas de la plupart des virus à ADN. Au lieu de cela, un nouveau génome d'ADN est fait par l'intermédiaire de la transcription reverse d'une copie intégrale de l'ARN virale [100;101]. Le virus infecte préférentiellement des hépatocytes et peut établir une infection chronique et persistante dans le foie. L'état de portage chronique de l'infection par le VHB est caractérisé par la détection sérologique de l'antigène HBs (AgHBs) retrouvé sur l'enveloppe du virus, et dont il indique la présence [102-104]. L'infection par le VHB se fait essentiellement par voie sexuée, parentérale ou périnatale. En effet, des concentrations élevées de virus se retrouvent dans le sang, et le sérum et de façon modérée dans le liquide séminal, les sécrétions vaginales, et la salive. En ce qui concerne la transmission par voie sexuée, les partenaires multiples et les infections sexuellement transmissibles semblent être des facteurs de risque [105-107]. La transmission du VHB par voie parentérale se fait généralement par intraveineuse via l'usage de drogue par injection, les piercings, les tatouages *etc.* Un autre mode de transmission par le sang implique une transfusion avec du sang contaminé. Quant à la transmission périnatale, elle dépend du statut de la mère. Si celle-ci est infectée, la transmission peut se faire pendant l'accouchement lorsque l'enfant est en contact avec le sang de la mère [108] mais aussi *in utero* [109].

La transmission horizontale par le VHB survient essentiellement pendant l'enfance et le mécanisme n'est pas encore bien connu et semble être multiple. Dans les pays en voie de développement, les lésions cutanées, les morsures humaines, les échanges de brosses à dents ont été suggérés comme étant de potentiels modes de transmission dans la petite enfance [110;111]. Le développement de l'infection chronique est directement lié à l'âge à la première infection. Entre 80% à plus de 90% environ des enfants nés de mères infectées deviennent des porteurs chroniques

de HBV comparé à 10% d'adolescents et d'adultes exposés [105;106;108;112]. Le VHB est responsable de 75 à 80% des CHC [93].

1.4.2.2. Aflatoxine B1

En plus de l'infection chronique par le VHB, il existe un effet synergique (plus que multiplicatif) entre celle-ci et l'aflatoxine B₁ (AFB₁) qui joue un rôle déterminant dans le développement du CHC dans les régions d'Afrique Subsaharienne et d'Asie de l'Est [113;114]. L'AFB₁ est l'un des agents génotoxiques et hépatocancérigènes les plus puissants produit par les champignons *Aspergillus Flavus*, *Aspergillus parasiticus* et dans une moindre mesure *Aspergillus nominus*. Des études épidémiologiques et des études menées sur des échantillons humains ont amené le Centre International de Recherche sur le Cancer à classer cette mycotoxine dans le groupe 1 des Agents reconnus comme étant cancérigènes pour l'Homme [115]. Cette toxine se développe essentiellement dans les céréales comme le maïs, les arachides, mais aussi les oléoprotéagineux tels le colza et le soja, les épices, le lait, la viande, et les fruits secs lorsque leur stockage se fait dans des conditions de température et d'humidité élevées. Une fois ingérée, l'aflatoxine B1 s'accumule dans les cellules hépatiques où elle est métabolisée pour former un époxyde capable de se lier de façon covalente à l'ADN pour former un adduit. Ce dernier, s'il n'est pas correctement réparé, peut induire une mutation typique au codon 249 du gène *TP53* (AGG à AGT, arginine à sérine) dont la présence a été détectée dans près de 75% des CHC en Chine et en Afrique [95;96]. Cette mutation est rarement trouvée dans les CHC des zones à faible exposition à l'aflatoxine (environ 2 à 5%) [116] [117] (Figure 17). Cependant, Il existe des différences de sensibilité selon l'âge à l'exposition. Il a été démontré que les tissus hépatiques provenant de foies humains prénataux avaient une sensibilité à la formation (*in vitro*) d'adduits AFB₁-macromolécules moindre par rapport aux adultes [118].

1.4.2.3. Virus de l'hépatite C

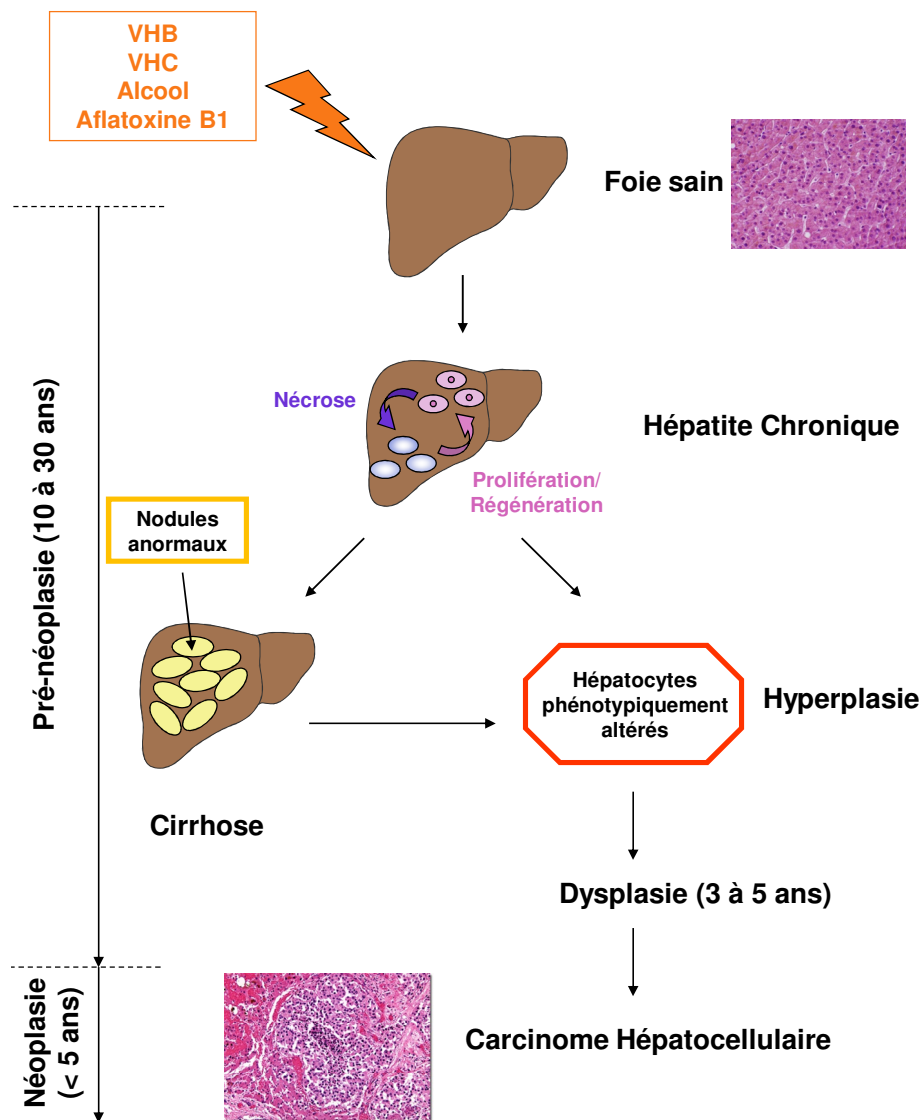
Le VHC est un petit virus enveloppé à ARN de la famille des *Flaviviridae* [104] qui comprend également le virus de la fièvre jaune, du Nil occidental, de la dengue et de l'hépatite G [119]. Contrairement au VHB, le VHC n'intègre pas l'ADN de l'hôte [120].

Le mécanisme par lequel celui-ci induit le CHC n'est pas encore bien connu. Bien qu'*in vivo* le virus semble se répliquer à des taux très élevés, il n'existe pas à ce jour de modèle cellulaire en culture pour l'infection et la réplication du VHC, ce qui a limité les études sur les mécanismes de la réplication virale. Le VHC semble beaucoup plus toucher les sujets âgés qui développent des maladies hépatiques plus sévères que celles induites par le VHB [121]. L'infection par le VHC se fait essentiellement par voie parentérale, notamment par une exposition au sang contaminé. Néanmoins l'utilisation de drogues par injection reste le mode principal de transmission dans les pays développés [122-124]. Le VHC est responsable de 10 à 20% des CHC [93].

1.4.2.4. Mécanisme de la cancérogenèse

Les facteurs étiologiques du CHC (alcool, hépatites chroniques, toxines et drogues) provoquent des cycles de dommages et de régénération hépatocytaire conduisant à une maladie chronique du foie : l'hépatite chronique. A ce stade, il peut se former des nodules hépatocytaires de régénération, dits nodules hyperplasiques. Ces lésions représentent un premier pas vers le CHC. Elles ont la capacité de progresser vers des nodules dysplasiques précancéreux qui possèdent des caractéristiques cytologiques anormales, comme des changements dans la coloration des cellules et une rétraction du noyau, et sont associés à un épaississement de la trabécule témoignant d'une architecture anormale du foie. La figure 18 montre l'évolution néoplasique du CHC qui est un processus histologique à plusieurs étapes. Ces nodules dysplasiques peuvent ensuite évoluer vers un CHC qui, en plus des caractéristiques anormales mentionnées précédemment, est doté d'une capacité à envahir tout le foie, et plus rarement d'un potentiel métastatique. La conséquence principale des lésions chroniques des hépatocytes est la cirrhose. Elle se manifeste par le développement d'une quantité exagérée de tissu fibreux aboutissant à la fibrose. Ainsi la régénération anarchique des hépatocytes aboutit à la constitution des nodules de régénération ayant perdu les connexions vasculaires et biliaires, la fibrose empêchant la reconstitution de lobules hépatiques normaux. Il existe par ailleurs une désorganisation de la micro-vascularisation conduisant à l'apparition d'une hypertension portale.

Figure 18 : Histoire naturelle du carcinome hépatocellulaire



Source : (adapté de Thorgeirsson et al. 2002; Farazi et al. 2006) [9;125]

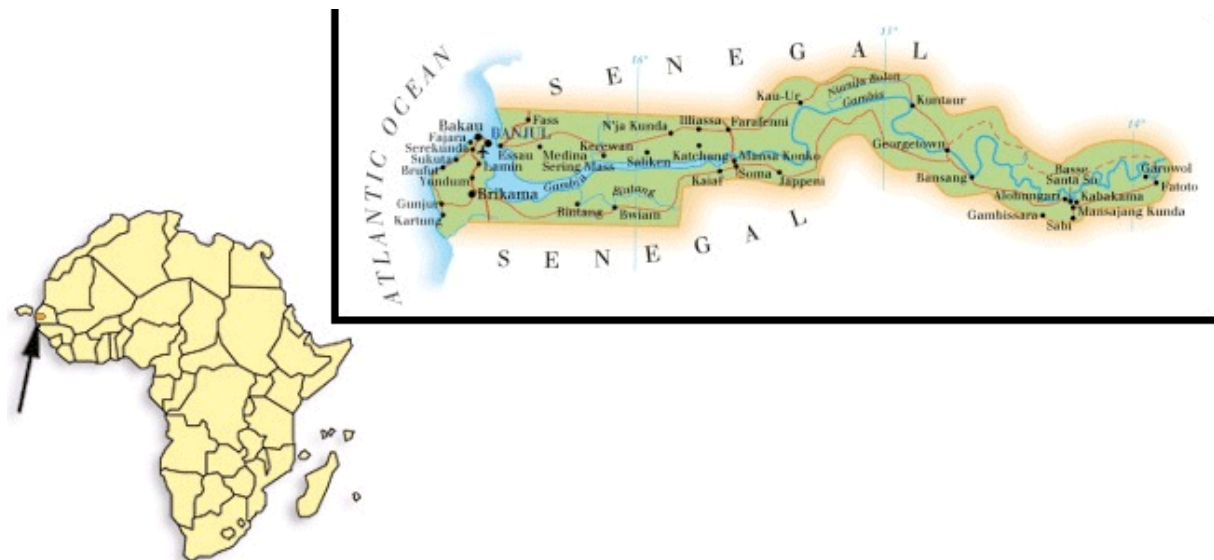
Celle-ci résulte d'une gêne de la circulation sanguine occasionnée par la fibrose qui entraîne une stase dans le système porte et une augmentation de la pression dans ce dernier. Cette dernière (hypertension portale) induit la formation de dérivations qui constituent la circulation veineuse collatérale abdominale et les varices œsophagiennes. La destruction des cellules hépatiques entraîne une diminution des différentes fonctions de cet organe et se traduit par une insuffisance hépatocellulaire. Dans certains cas, l'étape de la cirrhose est inexistante, les hépatocytes évoluant directement vers un phénotype altéré aboutissant à la formation d'un CHC.

1.5. Présentation de la Gambie et du Mali

1.5.1. La Gambie

La Gambie est un petit pays anglophone de l'Afrique de l'ouest (Figure 19) et le plus petit pays d'Afrique. Sa population de 2003 était estimée à 1,360,681 habitants. A l'image des autres pays d'Afrique, la population de Gambie comprend plusieurs groupes ethniques qui sont également retrouvés dans les autres pays de la sous-région de l'Afrique de l'Ouest il s'agit pour l'essentiel des Mandinka, Fula, Wollof, Jola, Serrahuleh qui à eux seuls représentent 95% de la population gambienne. Le système de santé en Gambie est basé sur trois niveaux de soins. Les soins de santé primaires sont délivrés essentiellement dans les zones rurales à travers des postes de santé présents dans chaque village, des dispensaires et des centres de santé mineurs. Les soins de santé secondaires sont délivrés à travers des centres de santé majeurs et mineurs. Les soins de santé tertiaires sont délivrés à travers des centres de références.

Figure 19: Carte de la Gambie



Source : (<http://thegambiapartnership.co.uk/factbook/>)

Il s'agit essentiellement du : « Royal Victoria Teaching Hospital » (RVTH) situé à Banjul (capital de la Gambie), de « Basang Hospital » à Basang, de « Bwiam Hospital » situé à Bwiam, et du « AFPRC General Hospital » situé à Farafeni. A ces

hôpitaux s'ajoute la clinique du Medical Research Council (MRC), qui dépend du gouvernement britannique et qui possède le laboratoire le plus développé du pays. Néanmoins, le RVTH est l'hôpital de référence de tout le pays et il offre le plus de services spécialisés [126]. Au total, la Gambie compte 4 centres de santé de référence (plus le MRC), 8 centres de soins de santé majeurs, 16 centres de santé mineurs, un centre de recherche et de nombreuses cliniques privées ou soutenues par des organisation non gouvernementales telles que le « BAFROW » (The Foundation for Research on Women's Health, Productivity and Environment) dont l'une des activités est l'éducation à la prévention de certains cancers chez les femmes en particulier le cancer du col de l'utérus [127]. Sa petite superficie (11,300 km²) a permis de développer un registre de cancer ayant une couverture sur tout le territoire national, le registre national de cancer de la Gambie. Ce registre collecte de façon active les informations sur les cas de cancer détectés dans l'ensemble des centres de santé du pays. Ce registre national n'a pas d'équivalent dans le reste de l'Afrique. Il a été créé en juillet 1986 dans le cadre d'une étude d'intervention sur l'hépatite en Gambie (GHIS : Gambia Hepatitis Intervention Study). Le GHIS est une étude qui a été initiée par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), le MRC (Medical Research Council, UK), et le gouvernement gambien. Son objectif est l'évaluation de l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B chez les enfants, pour les protéger du cancer du foie. Le registre de cancer créé à cet effet a pour but l'établissement d'une base de données pour les patients atteints de cancer sur toute l'étendue du territoire gambien, de permettre l'identification des cas de cancer du foie parmi les membres de la cohorte GHIS ayant été vaccinés, et enfin de permettre l'interpolation des données de cancer avec les données de vaccination afin d'évaluer l'efficacité de protection de la vaccination [126].

1.5.2. Le Mali

Le Mali est l'un des plus grand pays d'Afrique de l'Ouest. Sa superficie est de 1,241,238 km² avec une population estimée à 13,796,000 habitants pour l'année 2010 (US census bureau). Il est divisé en 8 régions économiques et administratives : Tombouctou, Kidal, Gao, Mopti, Ségou, Kayes, Sikasso et Bamako. Bamako (district), sa capitale, est située dans le sud ouest du pays (Figure 20). Sa population est

estimée à 2,209,225 habitants pour l'année 2009 et est subdivisée en six communes. Le système de santé du Mali est pyramidal, avec à la base les CSCOM (centres de santé communautaire) spécialisés dans la délivrance des soins de santé primaires, suivit des centres de référence (il en existe 6 à Bamako dont un dans chaque commune) compétents en chirurgie, gynécologie *etc.* Viennent enfin les hôpitaux régionaux (un pour chaque région) et les hôpitaux de références localisés à Bamako ; il s'agit des centres hospitaliers universitaires (CHU) du point G et de Gabriel Touré. En parallèle, il existe des établissements publics à caractère administratif (1), industriel (1), et 7 établissements publics à caractère scientifique et technologique dont l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) qui est l'un des centres de référence au niveau national dans le domaine du diagnostic biologique et de la recherche en santé publique.

Figure 20 : Carte du Mali



Source : (<http://www.niaid.nih.gov/topics/globalResearch/africa/pages/mali.aspx>)

Le Mali dispose d'un service national d'anatomie pathologique localisé au CHU du point G, auquel sont adressés les prélèvements anatomo-pathologiques réalisés dans les différents centres de santé du pays. Les comptes rendus anatomo-pathologiques

sont conservés. Ces données sont jointes aux informations collectées activement sur l'ensemble des cancers diagnostiqués dans les hôpitaux du district de Bamako, et sont compilées dans le registre de cancer du Mali créé en 1986 par l'initiative du Professeur Siné Bayo, seul pathologiste à l'époque, avec le soutien du CIRC. On peut considérer que la couverture de la population du district de Bamako est quasi-exhaustive. En sélectionnant les résidents du district (personnes ayant résidé au moins 6 mois à Bamako au moment du diagnostic) rapportés à la population du district, le registre permet le calcul des taux d'incidence dans cette population [128;129].

2. Approches et objectifs :

Les facteurs de risque et l'étiologie de la majorité des cancers restent encore mal connus et sous étudiés en Afrique. A l'exception des formes de cancers souvent liées aux infections chroniques (cancer du foie, du col de l'utérus ou de l'estomac) les données épidémiologiques sur les autres cancers restent limitées. De plus, pour l'ensemble des cancers, les données d'incidence sont très fragmentaires à cause de la rareté des registres de cancer populationnels ainsi que de l'insuffisance dans de nombreuses régions des moyens de détection et de diagnostic. Selon l'Association Internationale des Registres de Cancer, l'Afrique comptait 30 registres de cancer populationnels en 1999. Malheureusement, l'activité de la plupart de ces registres est erratique à cause du contexte politique et économique de certains pays. En Afrique subsaharienne, trois registres de cancer (les registres de cancer de la Gambie, du Mali, et de l'Ouganda) produisent des données qui sont régulièrement publiées dans les volumes du « Cancer Incidence in Five Continents » édité par le Centre Internationale de Recherche sur le Cancer (CIRC). Ces registres opèrent de façon continue depuis au moins deux décennies, bien que le registre de l'Ouganda ait connu une interruption de fonctionnement de plusieurs années entre 1980 et 1990.

L'objectif de notre travail est d'analyser et d'interpréter les données d'incidence disponibles en Afrique de l'Ouest pour certaines formes communes de cancers. Nous nous sommes attachés à l'étude des cancers du sein et du cancer du foie, qui sont tous les deux parmi les cancers les plus fréquents en Afrique de l'Ouest. Le but de cette analyse est (1) d'évaluer les taux d'incidence et leurs éventuelles évolutions sur la durée d'enregistrement afin de détecter des tendances significatives ; (2) de collecter et d'organiser des données sur les facteurs de risque de façon à éclairer nos observations descriptives sur les incidences.

Pour cette étude, nous avons eu accès au registre national de cancer de la Gambie qui est l'unique registre de cancer d'Afrique ayant une couverture s'étendant sur tout le territoire national et le registre de cancer du Mali qui est également basé sur la population, à la seule différence qu'il ne couvre que le district de Bamako et son environ immédiat (Kati situé à 15 km de Bamako). Ces deux registres sont en quelque sorte complémentaires, celui de la Gambie couvrant une population

essentiellement rurale et celui du Mali couvrant une population urbaine au sein de la même région du continent africain.

La première étape de notre travail a consisté en l'analyse des données d'incidence et les tendances temporelles en fonction du sexe de l'âge et de l'ethnicité des trois principaux cancers de la Gambie, à savoir le cancer du foie et du sein dont les données ont été comparées à celles du cancer du col de l'utérus. Dans ce registre, des informations sur l'appartenance ethnique ont été collectées de manière continue et cohérente. Cette variable a très peu été prise en compte dans les études africaines, bien que l'Afrique soit le continent ayant la population la plus hétérogène au monde, avec plus d'un millier d'ethnies recensées. La notion d'appartenance ethnique recouvre des composantes génétiques, géographiques, écologiques et culturelles, et il nous a semblé important d'utiliser cette variable pour identifier des populations ayant des risques de cancer différents.

Dans un deuxième temps, afin de comparer les résultats obtenus à partir de cette première analyse et d'évaluer les hypothèses qui en sont ressorties, nous avons utilisé le registre du cancer du Mali. Ce dernier, couvrant une plus grande population plus concentrée géographiquement nous a permis de collecter des informations complémentaires sur le diagnostic et sur les facteurs de risque qui n'étaient pas initialement répertoriés dans le registre. Nous avons ainsi réalisé une enquête comparative sur l'impact des facteurs liés à la vie reproductive des femmes sur le risque de cancer du sein dans un protocole structuré selon le principe d'une étude cas-témoins. Nous avons enfin étudié les variations des taux d'incidence du cancer du foie dans le registre du Mali, et nous avons utilisé ces données pour interpréter l'impact d'une possible réduction de la contamination par l'aflatoxine suite aux changements des modes de vie dans une population urbaine et à la mise en place de mesures agricoles visant à améliorer les récoltes.

Pour analyser les variations des taux d'incidence, la période d'activité de chaque registre a été arbitrairement divisée en deux sous-périodes (1988-1997, 1998-2006 pour la Gambie et 1987-1997, 1998-2009 pour le Mali, laissant de côté les années initiales du registre ainsi que les années récentes pour lesquelles les données étaient incomplètes). Le recensement de la population du Mali en fonction de l'ethnicité n'étant pas disponible, les analyses en fonction de l'appartenance ethnique n'ont pas

pu être réalisées avec les données de ce registre (Mali). L'étude cas-témoins a été basée sur l'analyse de données cliniques collectées entre 2005 et 2011 via un questionnaire standardisé adressé aux sujets recrutés dans le laboratoire de pathologie et les principaux hôpitaux de Bamako.

3. Résultats :

3.1. Cancer du sein

3.1.1. Cancer du sein en Gambie

Taux d'incidence du cancer du sein (chez les femmes) et du cancer du col de l'utérus en Gambie : mise en évidence de variations ethniques

Contexte :

En Afrique subsaharienne, le cancer est de plus en plus reconnu comme un problème majeur de santé publique. Néanmoins dans cette partie du monde, le fardeau exact du cancer n'est pas bien connu. En plus du manque de données fiables, le cancer a longtemps été à l'ombre des maladies infectieuses. La Gambie est le plus petit pays d'Afrique. Son registre de cancer a été créé en 1986 dans le cadre de l'étude d'intervention sur l'hépatite initiée par le CIRC et le « Medical Research Council » (MRC). Celui-ci est basé sur la population et est le seul registre d'Afrique à avoir une couverture nationale. Sa population comporte une douzaine d'ethnies également présentes dans plusieurs autres pays de la sous-région d'Afrique de l'Ouest. Les cinq principales sont: les Mandinka (42%), les Fula (18%), Les Wollof (16%), les Jola (10%) et les Serrahuleh (9%).

Approche :

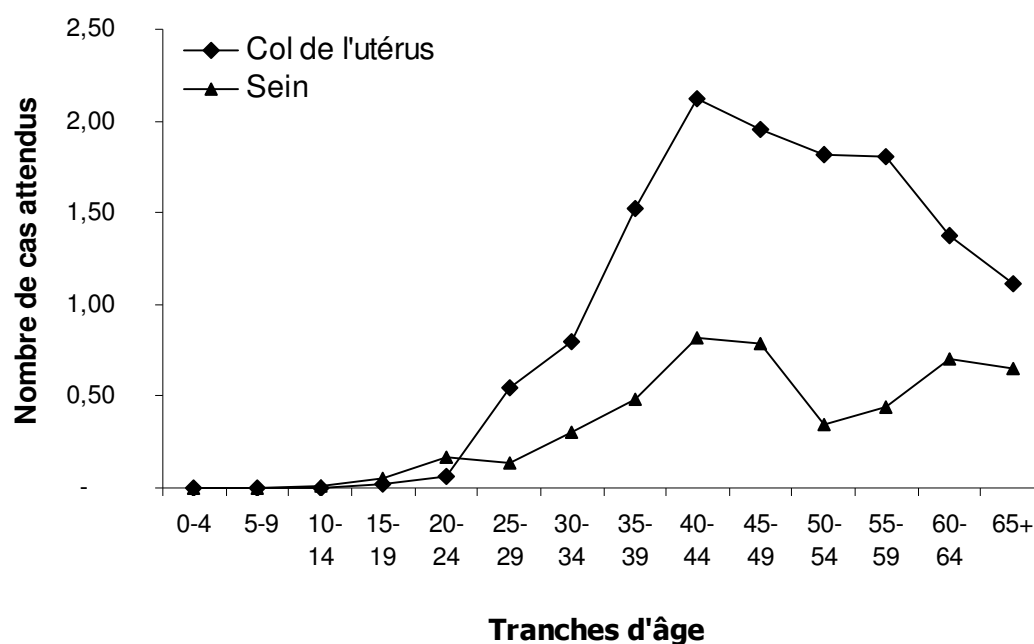
Pour notre étude nous avons utilisé les données du registre de 1998 à 2006 afin d'analyser les taux d'incidence standardisés (sur la population mondiale) et de caractériser le profil des femmes atteintes de cancer du sein, de le comparer à celui des femmes atteintes du cancer du col de l'utérus, et ceci en fonction de l'appartenance ethnique.

Résultats :

De 1998 à 2006, le cancer du sein a représenté 12% de tous les cancers chez les femmes gambiennes. Avec un taux standardisé sur l'âge (TSA) de 5,86 nouveaux cas pour 100,000 personne-années (IC 95% [5,12 -6,59]), il est le troisième cancer le plus fréquent chez les femmes de Gambie après le cancer du foie (TSA 14,90

deuxième cancer féminin) et le cancer du col de l'utérus (TSA : 15,42 pour 100,000 personnes-années (IC 95% [14,18-16,66]), premier cancer féminin). Le tableau 3 résume les données pathologiques cliniques et individuelles disponibles dans le registre. 39% des femmes atteintes de cancer du sein avaient trois enfants et plus contre 42% pour les femmes atteintes de cancer du col de l'utérus ($P=0.005$). La courbe d'incidence par tranche d'âge pour le cancer du sein est caractérisée par une allure bi-phasique (Figure 21) ; un premier pic chez les femmes pré-ménopausées dans la tranche d'âge 40-44 ans suivi d'une forte chute dans la tranche d'âge 50-54 ans et un deuxième pic chez les femmes post-ménopausées dans la tranche d'âge 60-64. Au total, 71% des cas de cancer du sein ont été détectés chez les femmes âgées de moins de 50 ans.

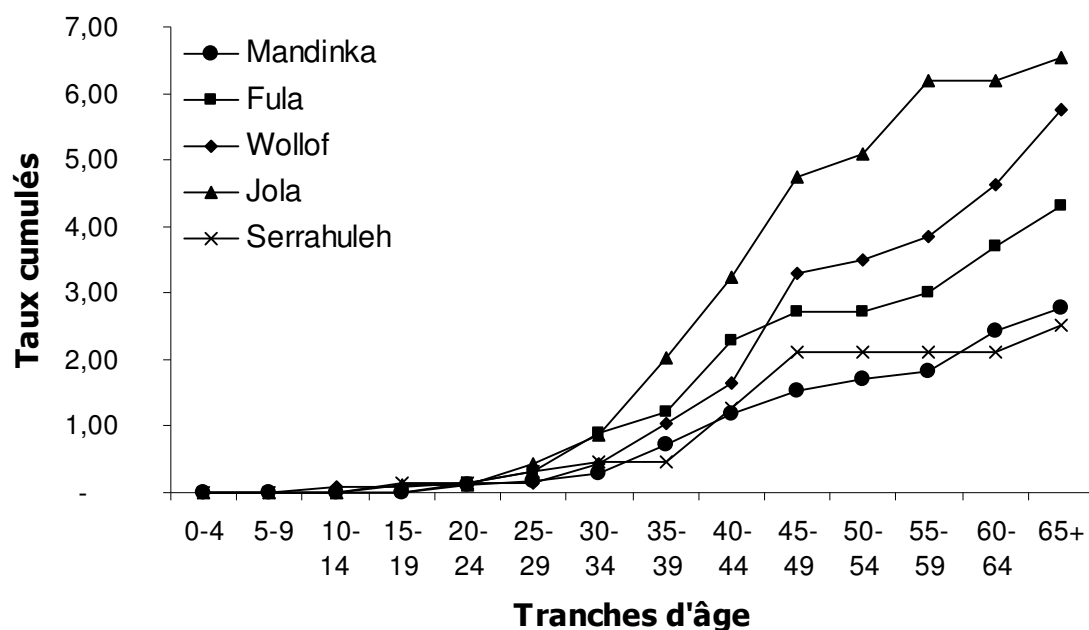
Figure 21 : Distribution par tranche d'âge des cas de cancer du sein et du col de l'utérus en utilisant la population standard mondiale comme référence ; Gambie 1998-2006



En ce qui concerne les différences ethniques, les Jola qui ne représentent que 10% de la population Gambienne ont présenté un risque 2,16 (95% CI [1,33–3,52]) fois supérieur à celui des Mandinka qui représentent 42% de la population (utilisés comme référents dans les comparaisons entre les différentes ethnies). Ce risque était plus évident chez les femmes âgées de moins de 40 ans dont le risque était de 2,64 (95% CI [1,49-5,06])) fois plus élevé que celui des Mandinka. Les Wolof (16%

de la population) ont également présenté un risque élevé par rapport aux Mandinka 1,96 (95% CI [1,25-3,08])) (Figure 22). En ce qui concerne le cancer du col de l'utérus, les Fula (18% de la population) et les Jola montrent des risques plus élevés de 1,84 (95% CI [1,44-2,36]) et de 1,60 (95% CI [1,17-2,17]) respectivement. Aussi bien dans le cas du cancer du sein que du cancer du col de l'utérus, les Serrahuleh ont présenté un risque statistiquement bas de développer ces cancers. Après ajustement au lieu de résidence les tendances observées dans les risques en fonction de l'ethnicité étaient les mêmes.

Figure 22: Taux d'incidence cumulés par tranche d'âge et groupe ethnique chez les femmes atteintes de cancer du sein ; Gambie 1998-2006



Conclusions :

Notre étude montre qu'en Gambie, la majorité des cancers du sein sont détectés chez des femmes jeunes, avant ou autour de la ménopause. Bien que le taux d'incidence soit bas, les variations en fonction de l'âge sont comparables à celles observées dans d'autres pays d'Afrique. Il existe des variations significatives du risque en fonction de l'appartenance ethnique. La variable « groupe ethnique » est complexe et recouvre plusieurs composantes faisant intervenir une panoplie d'interactions entre gènes et environnement. A l'avenir, il sera important de caractériser les profils cliniques et biologiques des cancers du sein chez les femmes

africaines. La dissection des facteurs impliqués dans les différences entre les groupes ethniques pourra peut être permettre d'identifier des facteurs génétiques, culturels ou géographiques qui aideront au développement de stratégies de prévention et de thérapie adaptées à ces populations.

Population-based breast (female) and cervix cancer rates in the Gambia: evidence of ethnicity-related variations

Dominique Sighoko^{1,2}, Ebrima Bah³, Jari Haukka¹, Valerie A. McCormack¹, Elizabeth Patu Aka⁴, Denis Bourgeois², Philippe Autier¹, Graham Byrnes¹, Maria Paula Curado¹ and Pierre Hainaut¹

¹International Agency for Research on Cancer, 150 cours Albert Thomas, Lyon, France

²Faculté d'Odontologie, Méthode et Algorithmes pour l'Aide à la Décision, Rue Paradin, Lyon, France

³The Gambia Hepatitis Intervention Study, IARC, c/o MRC Laboratories, Atlantic Boulevard, Fajara, Banjul, The Gambia

⁴Department of Agriculture and Biological Sciences, University of The Gambia, The Gambia

Since 1987, the Gambia National Cancer Registry has provided nationwide cancer registration for the Gambia. We used data from 1998 to 2006 to assess age-standardized incidence rates (ASRs) of 2 common cancers in women, breast and cervix. With an ASR of 15.42 (95% CI [14.18–16.66]) for cervix and 5.86 (95% CI [5.12–6.59]) for breast per 10⁵ person-years, these cancers ranked first and third, respectively, among Gambian women (the second most common being liver, ASR 14.90). Incidence of both cancers, breast and cervix, increased rapidly at young ages to reach a peak at ages 40–44 years. Significant differences were observed in relation to ethnicity. Using the Mandinka (42% of the population) as a reference, breast cancer incidence rates were 2.16-fold higher (95% CI [1.33–3.52]) in Jola (10% of the population), specially at early-onset ages (before 40 years). For cervix cancer, highest rates were observed in Fula (18% of the population; risk ratio (RR): 1.84 (95% CI [1.44–2.36])). In contrast, a significantly lower risk was observed in the Serrahuleh (9% of the population; RR: 0.54 (95% CI [0.31–0.96])). This study revealed a preponderance of early-onset breast cancer among Gambian women similar to that seen in African women in more developed countries but also demonstrates large ethnic variations. It points to the need for further studies on cancer determinants to improve prevention, early detection and therapeutic management of these diseases in a low-resource setting in West Africa.

Cancer is increasingly recognized as a major public health problem in sub-Saharan Africa.^{1,2} In most of these countries, the exact burden of cancer has long been overshadowed by the focus on infectious and other diseases and has not been helped by the lack of reliable data on cancer incidence. Collecting and analyzing such data in the context of low-resource countries is a daunting task because of the lack of infrastructure for reporting and collecting data on cancer occurrence.³ The lack of structured programs for cancer diagnosis, management and treatment poses enormous problems for the correct evaluation of cancer burden in most areas, with the exception of a few urban centers. Furthermore, the rapidly changing population structure and the lack of detailed demographic data make it very difficult to evaluate cancer frequencies and variations over time.

Key words: breast, cervix, ethnicity

DOI: 10.1002/ijc.25244

History: Received 2 Dec 2009; Accepted 13 Jan 2010; Online 16 Feb 2010

Jari Haukka's present address is: Department of Public Health, University of Helsinki, Helsinki, Finland

Correspondence to: Pierre Hainaut, International Agency for Research on Cancer, 150 Cours Albert-Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France. Tel.: +334-7273-8532, Fax: +334-7273-8322, E-mail: hainaut@iarc.fr

The Gambia National Cancer Registry (GNCR), established in 1986 in the context of the Gambia Hepatitis Intervention Study (GHIS) (a long-term nationwide trial of efficacy of childhood hepatitis B vaccine (HBV) against chronic liver disease and liver cancer in adults), is the only nationwide, population-based cancer registry in Sub-Saharan Africa. The Gambia is the smallest country of the African continent, with a population of 1,360,681 million (2003 demographic census), including about a dozen distinct ethnic groups, all of which are also present in other countries of West Africa. The largest groups are the Mandinka, the Wolof, the Fula, the Jola and the Serrahuleh, who together represent about 95% of the Gambian population of whom about 50% resides in rural areas (<http://www.access-gambia.com/information/demographic-statistics.html>).

Because of the high endemicity of HBV chronic infection and widespread exposure to aflatoxins, liver cancer is by far the most common cancer in both genders in the Gambia. This high representation of rural populations distinguishes the GNCR from most other cancer registries in Sub-Saharan Africa, which are based on large hospitals in urban centers. The GNCR is the main instrument for evaluation of GHIS endpoint, namely, the incidence of liver cancer, and it actively collects cancer data across the country.⁴ In this study, data registered by the GNCR from 1998 to 2006 were used to assess the age-standardized incidence rates (ASRs) of 2 common cancers in Gambian women, namely cancers of the

Table 1. The Gambia national cancer registry completeness

Variable	Breast		Cervix	
	Complete (%)	Unknown (%)	Complete (%)	Unknown (%)
Surname	100	–	100	–
First name	100	–	100	–
Interview	50	50	50	50
District	81	19	90	10
Mother surname	72	28	68	32
Mother family name	72	28	68	32
Father surname	68	32	68	32
Father family name	68	32	68	32
Sex	100	–	100	–
Age	84	16	85	15
Birth date	84	16	85	15
Birth place	68	32	62	38
Ethnic group	77	23	79	21
Marital status	68	32	68	32
Spouses	71	29	68	32
Parity	70	30	69	31
Smoke history	61	39	59	41
Date discharge	3	97	7	93
Status	7	93	8	92
Death date	6	94	6	94
Cause	4	96	15	85
Hospital	100	–	100	–
Topography	100	–	100	–
Morphology	100	–	100	–
Behavior	100	–	100	–
Extension	99	1	98	2
Laterality	73	27	1	99
Date diagnostic	100	–	100	–
Basis diagnostic	100	–	100	–
Source	99	1	100	–
HIV	2	98	1	99

breast and of the cervix. Variations in the incidence rates by ethnic group were also investigated.

Material and Methods

Cancer incidence data

For the period 1998–2006, incidence rates were calculated for breast and cervix cancer using, as the numerator, primary cases diagnosed during this period according to the GNCR database. The methods and procedures of data collection of the GNCR have been previously described.⁴ Notification of cancer is voluntary in the Gambia, and the registration process is active. GNCR clerks are posted in 4 main hospital locations throughout the country: Royal Victoria Teaching

Hospital (RVTH), Banjul; Medical Research Council, Fajara; Bansang Hospital and AFPRC General Hospital, Farafeni. In- and outpatients clinics of other smaller hospitals are monitored on a regular basis, each clerk covering primary and secondary medical centers in their hospital catchment area. The main basis of diagnosis is clinical, with histological confirmation performed at the National Histopathology Laboratory. Data are centralized at the GHIS office in Fajara, verified and managed using the CanReg 4.0 software.⁵ For the purpose of this study, incidence cancer data from 1998 to 2006, the most recent year with complete data at the time of extraction, were extracted from the CanReg 4.0 database. Table 1 summarizes the GNCR data completeness exploited for this study.

Information on ethnicity

Information on ethnicity was self-reported at diagnosis; each subject identified herself based on the language and culture of the biological parents or was obtained during a structured interview by GNCR clerks who are fluent in the language of each major ethnic group. Of note, the information on ethnicity was completed in 77% for breast cancer and 79% for cervix cancer (Table 1).

Population data

Population data were based on national demographic censuses of 1993 and 2003. During this period, the population grew from 1,031,145 to 1,310,681, an overall change of 27% (<http://www.accessgambia.com/information/demographic-statistics.html>). Figure 1 represents the age structure of the population according to the 2003 census. Population age structure of these censuses was linearly interpolated for period from 1998 to 2002 and extrapolated for period from 2004 to 2006. Population distributions for the 5 main ethnic groups were based on 2003 census in which the Mandinka, Fula, Wolof, Jola and Serrahuleh represented 42, 18, 16, 10 and 9% of the total population, respectively (<http://www.accessgambia.com/information/people-tribes.html>; <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ga.html#People>). It was assumed that age and sex population structure in each ethnic group was identical to that of the whole population.

Age-standardized rates and statistical analysis

Crude and ASRs were calculated for cervix and breast cancers. ASRs were standardized to the world population by 5-year age group⁶ as described by Boyle and Parkin.⁷ To do this, the total population and total number of relevant cases by 5-year age group were calculated for the whole study period, i.e., calendar year was not taken into account. To investigate ethnic variations in incidence rates, for each cancer, Poisson regression models were fitted with the number of cases as the response variable and categorical 5-year age group and ethnic group as explanatory variables. Population size was taken into account in modeling by using it as an

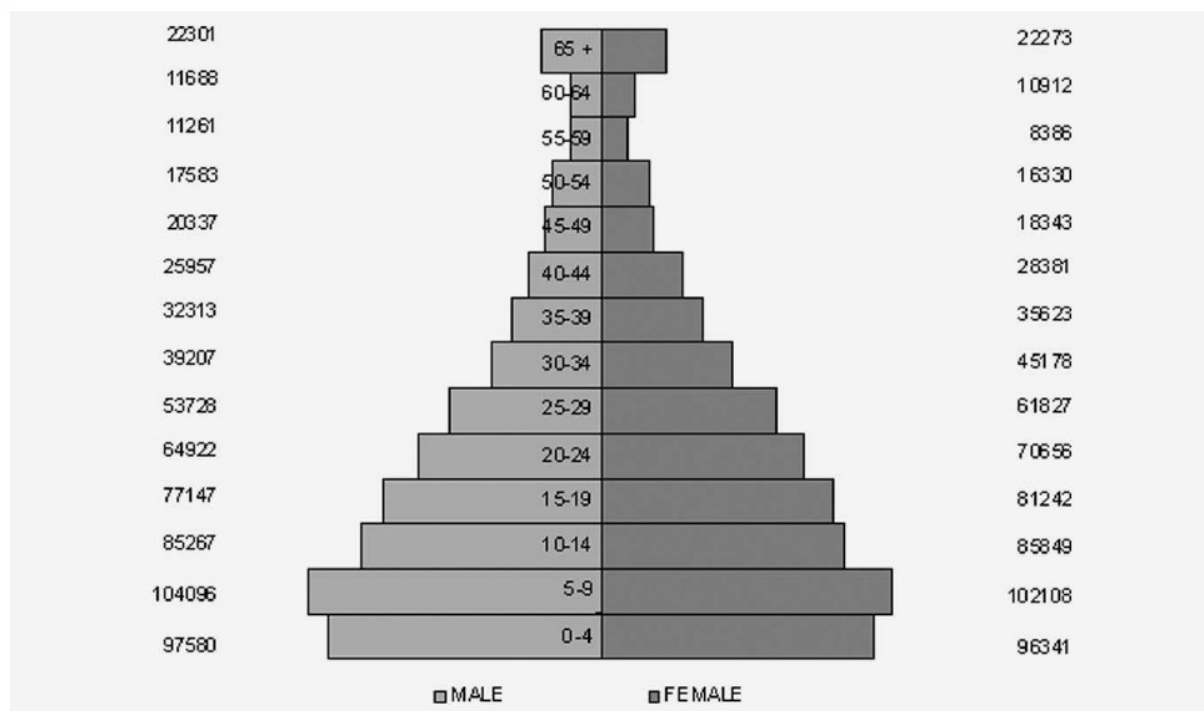


Figure 1. The Gambia pyramid of age 2003 census.

offset term in Poisson models. All analyses were carried using R software.³ The Mandinka, who represents the most numerous ethnic group, was used as the reference group.

Results

Incidence of breast and cervix cancer

During the period 1998–2006, GNCR recorded a total of 3,843 cases of cancer, 1,993 in men and 1,849 in women. The 3 most common cancers recorded in females of the Gambia were cancers of the cervix, liver and breast (Table 2). With an ASR of 15.42 (95% CI [14.18–16.66]) per 10⁵ person-years, cervix cancer was the most frequent cancer among women, representing 29% of the all registered female cancers. Most cases (77%) were diagnosed at RVTH, the main referral hospital in the capital city, and histological confirmation was available in only 8% of cases. This ASR was almost identical to the one of female liver cancer (14.90 95% CI [13.62–16.17]), a cancer which is common in both genders in the Gambia and represents 27.69% of all female cancers. Breast cancer ranked third, with an ASR of 5.86 (95% CI [5.12–6.59]) per 10⁵ person-years, representing 12% of all registered cases and was confirmed histologically in 24% of the cases with most cases (82%) diagnosed at RVTH. All other cancers were relatively uncommon (Table 2). The number of cancers cases registered annually was stable during the study period (Table 3). Table 3 summarizes the pathological, clinical and individual information available in the GNCR for cervix and breast cancer cases. Among the 150 breast patients for whom

information on parity was available, 39% had a maximum of 2 children (including 23% nulliparous). Among cervix cancer patients, 27% had 2 children or less (including 17% nulliparous). The difference in parity between breast and cervix cancer patients was statistically significant ($p = 0.005$).

Table 2. Most frequent female cancers in the Gambia 1998–2006

Site	Total number	ASR (w) per 100,000	% of all cancers
Cervix	545	15.45	29.48
Liver	512	14.9	27.69
Breast	215	5.86	11.63
Non-Hodgkin lymphoma	67	1.29	3.62
Ovary	36	0.97	1.95
Soft tissues	32	0.94	1.73
Colorectal, anus	28	0.93	1.51
Corpus uteri	31	0.92	1.68
Thyroid	36	0.9	1.95
Stomach	17	0.59	0.92
Esophagus	14	0.51	0.76
Pancreas	13	0.51	0.7
Trachea, bronchus and lung	10	0.39	0.54
Bladder	8	0.21	0.43
Kaposi sarcoma	9	0.2	0.49

Table 3. Cancer registry detail information, the Gambia 1998–2006

	Breast	Cervical
Basis of diagnosis		
Clinical (%)	80	91
Explo. Surg./Autopsy (%)	3	3
Cytology/Hematology (%)	17	6
Histology		
Yes (%)	24	8
No (%)	76	92
Survival (month)	5.6	3.5
Parity		
0 child (%)	16	11
≤2 children (exclude 0 child) (%)	11	7
≥3 children (%)	42	50
Unknown (%)	30	31
Average of children by ethnic groups		
Mandinka	6.06	6.25
Fula	5.44	5.76
Wolof	4.61	5.47
Jola	4.37	4.8
Serrahuleh	5.28	5
Number of cases collected each year		
1998	24	62
1999	22	58
2000	20	60
2001	20	59
2002	28	54
2003	27	53
2004	19	48
2005	26	62
2006	29	89
Total	215	545
Average	24	61

Figure 2 shows the age-specific incidence rates of cases of breast and cervix cancers in the Gambia. Cervix cancer increased from the age 20 to 24 and peaked in the age groups 40–44 and 55–59, followed by a decrease in older age groups. Although breast cancer had a low ASR, it was characterized by early onset and biphasic profile; 71% of cases was under age 50. Breast cancer was detected from young adult ages and rates peaked in the age group 40–44. It then decreased in the age groups 45–54 and increase again after the age of 55 (Fig. 2a). Figure 2b shows the age distribution of cervix and female breast cancer cases, using the standard world population as a reference. It can be seen that if the age-specific incidence observed in the Gambia occurred in the world standard population, the highest peak of occurrence of breast cancer would occur in the 40–44 year age group.

Differences according to ethnic groups

There were significant differences in ASRs for both breast and cervix cancer according to ethnicity (as defined by self-identification of the patient, see Methods) (Table 4). For breast cancer, the highest cumulative ASR was observed in the Jola and Wolof, followed by the Fula with an intermediate cumulative rate, whereas the Serrahuleh and the Mandinka had the lowest cumulative rate (Fig. 3). The Jola, who represents about 10% of the Gambian population, had a 2.16-fold increased risk of breast cancer (95% CI [1.33–3.52]) when compared with the Mandinka, who represent 42% of the population. A smaller but still significant increased risk was detected among the Wolof (16% of the population; risk ratio (RR): 1.96 (95% CI [1.25–3.08])). The Jola had the highest rate of early-onset breast cancer (in the age group 20–44 years old. RR: 2.64 (95% CI [1.49–5.06])). The increased risk of breast cancer in the Jola when compared with the Wolof was mainly due to early-onset breast cancers (Fig. 3). The risk of breast cancer in the Serrahuleh (9% of the population) was similar to the Mandinka (RR: 0.83 (95% CI [0.41–1.69])).

For cervix cancer, differences between ethnic groups were also observed, albeit not similar to those observed for breast cancer. The Fula (18% of the population) and the Jola had the highest cumulative ASR (Fig. 4). They had a significantly increased risk of 1.84 (95% CI [1.44–2.36]) and 1.60 (95% CI [1.17–2.17]), respectively, when compared with the Mandinka. The Wolof presented a cumulative rate similar to the one of Mandinka (RR: 1.22 (95% CI [0.92–1.62])). Conversely, the Serrahuleh had a significantly lower risk than the Mandinka to develop cervix cancer (RR: 0.29 (95% CI [0.31–0.96])) (Table 4).

Because ethnic groups have historically distinct geographic distribution in the country and because access to diagnosis may differ between urban and rural areas, residence may represent confounding factors. The Gambia comprises 6 divisions (from east to west, Banjul, Brikama, Kerewan, Massa Konko, Central River Division and Basse). Variations in breast and cervix cancer incidence are detectable between divisions (Table 5). Taking the divisions with the lowest incidence rates as a reference (Kerewan for breast cancer and Basse for cervix cancer), significant variations between divisions were observed for Banjul (breast and cervix), Brikama and Kerewan (cervix) but not for other divisions (Table 5). However, these differences did not correlate with the geographic distribution of ethnic groups.

Discussion

Cancer burden estimation remains a challenge in low-resource countries in Western Africa, and there is a lack of population-based information on cancer incidence in particular in rural areas. In this study, we have taken advantage of the settings of the National Cancer Registry of the Gambia, which provides nationwide coverage for cancer registration

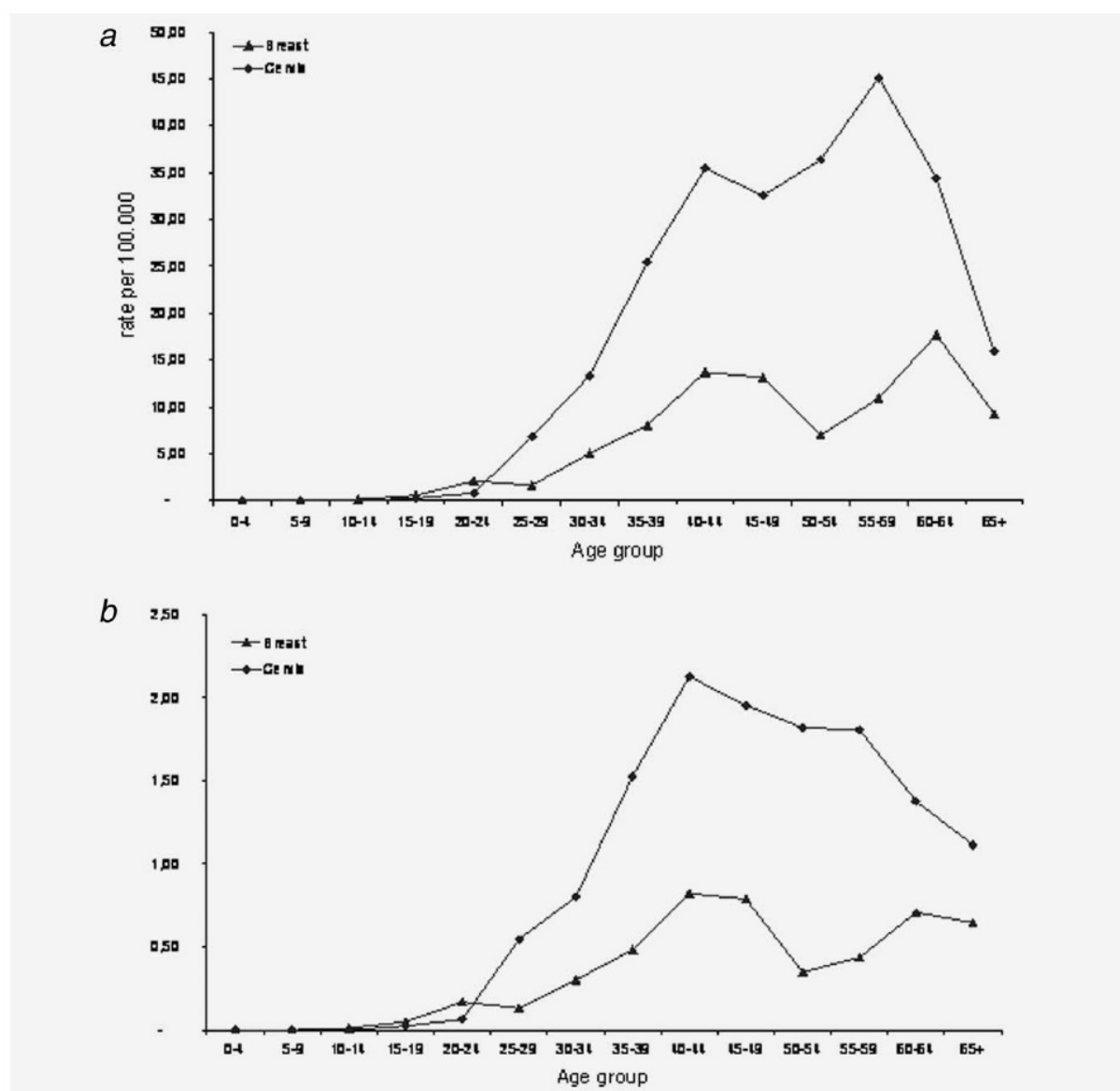


Figure 2. Age distribution of cases of breast and cervix cancer in the Gambia, 1998–2006. (a) Age-specific incidence rates; (b) expected age distribution of incident cases in 100,000 Gambian women with the world standard population.

since 1987. Although data compiled in the registry confirm that liver cancer is by far the main cancer diagnosed throughout the country, it became apparent that female cancers, including breast and cervix cancer, were relatively common in particular in young women. This prompted us to analyze the information available on these cancers in the GNCR. As the Table 1 shows, although tumor-related variables are almost complete, there is insufficient information on many risk factors (such as HPV, HIV and breast feeding status), which may help to understand these cancers. On the other hand, the low percentage of cases with histology confir-

mation may be due to the fact that most patients present with late-stage disease, when there is no more justification for biopsy. This late presentation may explain the high percentage of the clinical diagnostic (85% on an average) despite the existence of a National Pathology Service laboratory.

A recent survey of cancer registration data since the inception of the GNCR have showed that cancer incidence is relatively stable in the Gambia. During the 20 past years, the incidence of breast cancer only marginally increased by 6.5%. The ASR for 1987–1997 was 5.5 per 10⁵ person-years⁴ compared with 5.86 in 1998–2006, the 9 years covered by our study. However, it should

Table 4. Risk ratio female breast and cervix cancer associated with ethnic groups, the Gambia 1998–2006

Site	Ethnic group	All cases	% in the population	Person-years	ASR (w) per 100,000	% of cancer	Risk ratio (RR)	95% CI
Breast cancer								
	Mandinka	47	42	2,540,119	3.03	21.86	(Reference category)	
	Fula	32	18	1,088,622	4.44	14.88	1.47	0.97–2.30
	Wolof	32	16	967,664	5.94	14.88	1.96	1.25–3.08
	Jola	25	10	604,790	6.55	11.63	2.16	1.33–3.52
	Serrahuleh	9	9	544,311	2.51	4.19	0.83	0.41–1.69
Cervical cancer								
	Mandinka	142	42	2,540,119	9.64	26.06	(Reference category)	
	Fula	113	18	1,088,622	17.74	20.73	1.84	1.44–2.36
	Wolof	70	16	967,664	11.75	12.84	1.22	0.92–1.62
	Jola	57	10	604,790	15.40	10.46	1.60	1.17–2.17
	Serrahuleh	13	9	544,311	5.25	2.39	0.54	0.31–0.96

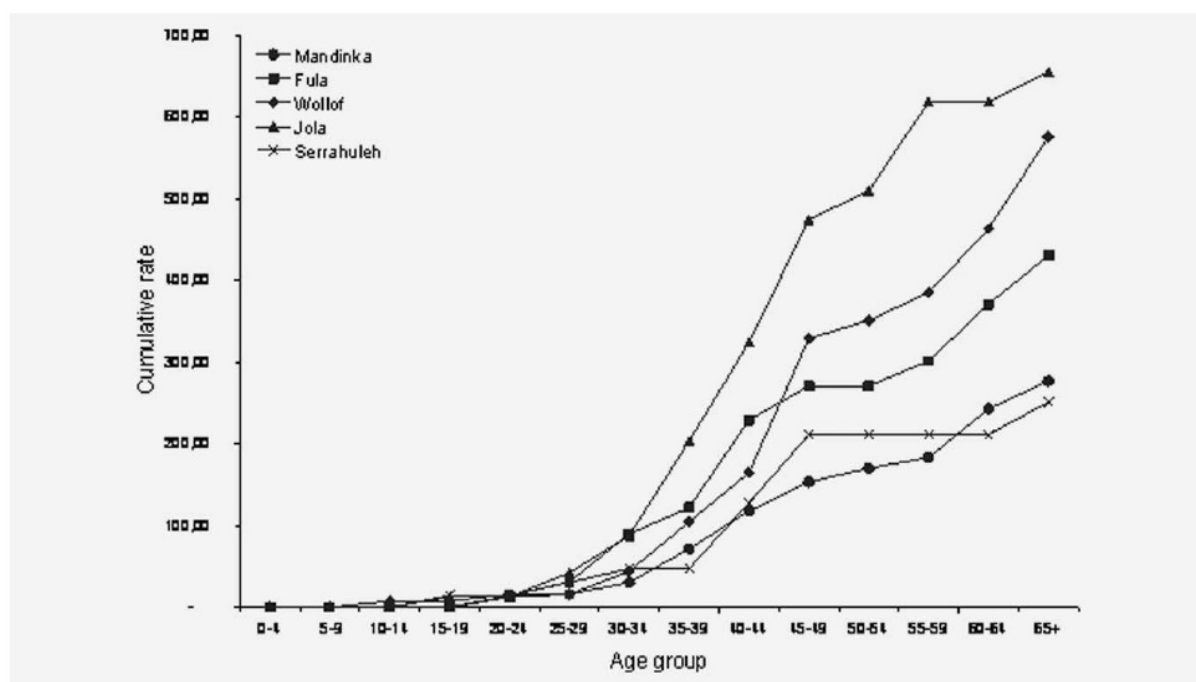


Figure 3. Cumulative incidence rate by age group for female breast cancer in 5 ethnic groups, the Gambia 1998–2006.

be noted that there is no national program for active detection and reporting of breast cancer and that the ascertainment of this disease may be incomplete, in particular in more rural areas. In contrast, during the same period, the incidence of cervix cancer had decreased by 18%. The ASR for the period 1987–1997 was 18.9 per 10⁵ person-years⁴ compared with 15.45 per 10⁵ person-years during the period covered by this study. These variations may be artifactual, because of causes such as changes in infrastructure and personnel in the Gambian health care system. During the period studied, the number of cervix cancer cases

was less stable than breast cancer and may have been underestimated in some years. However, for breast cancer, the increase is greater than the 1.5%, which is the worldwide average increase for breast cancer incidence.⁸ Although the observed incidence is remarkably low when compared with many industrialized countries, breast cancer has become the second most frequent cancer after liver cancer before the age of 25 in the Gambia.

The age-specific incidence curve of breast cancer showed a biphasic variation with a progressive increase until the age 40–44 followed by a strong decrease in the age group 50–54

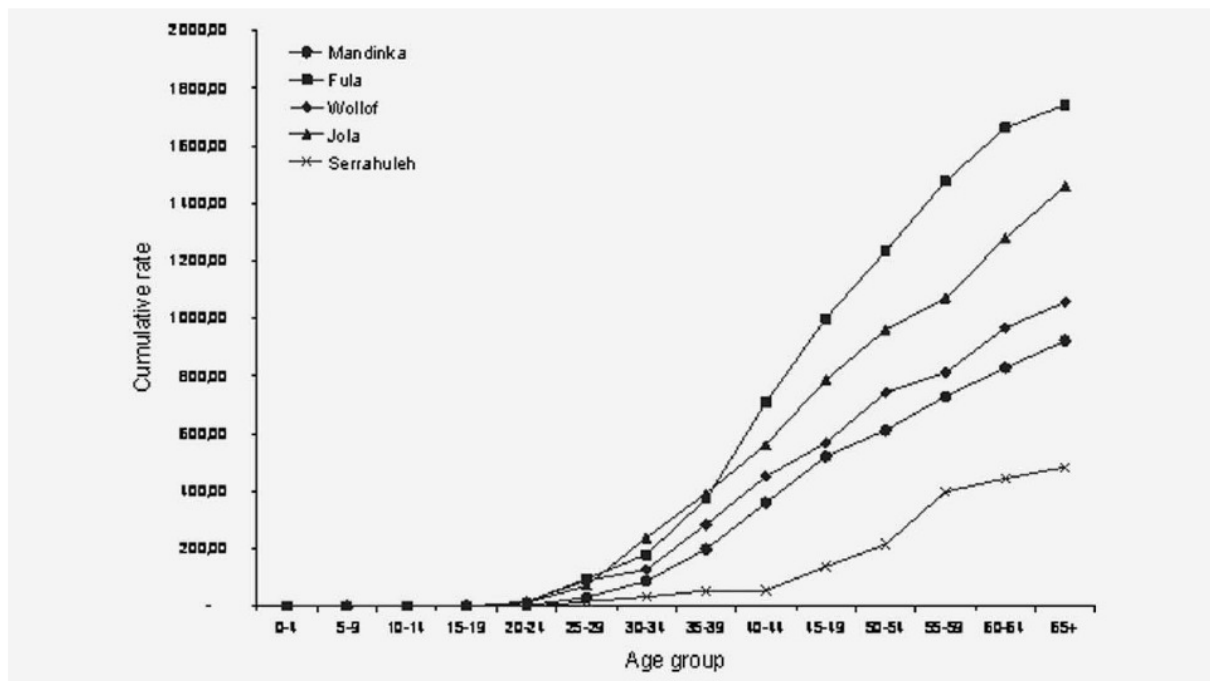


Figure 4. Cumulative incidence rate by age group for cervix cancer in 5 ethnic groups, the Gambia 1998–2006.

Table 5. Crude rate ratios for female breast and cervix cancer for divisions of the Gambia 1998–2006

Gambia divisions	Female breast cancer			Cervix cancer			Division-specific distribution of ethnic groups ¹				
	Crude rate per 10 ⁵	Rate ratio	95% CI	Crude rate per 10 ⁵	Rate ratio	95% CI	Mandinka (%)	Fula (%)	Wollof (%)	Jola (%)	Serrahuleh (%)
Kerewan	1.43	(Reference category)		6.91	1.94	1.23–3.04	36	20	30	1	1
Banjul	4.79	3.35	1.78–6.30	10.29	2.88	1.94–4.28	30	15	22	13	5
Brikama	2.58	1.80	0.93–3.49	9.3	2.61	1.75–3.87	41	16	5	23	1
Mansa konko	1.55	1.08	0.38–3.12	5.9	1.65	0.93–2.95	62	27	3	2	3
Central Rives	1.45	1.01	0.45–2.30	5.34	1.50	0.94–2.39	26	40	23	1	4
Basse	1.84	1.29	0.59–2.80	3.57	(Reference category)		31	27	0.40	0.30	39

¹http://www.columbia.edu/~msj42/pdfs/Chapter6_Nationality_ethnicity.pdf.

and by a second increase at later ages (60–64 years). For cervix cancer, there was also a peak in the 40–44 year age group, although the highest incidence was observed in the 55–59 year age group. The average age at diagnosis was 43 years for breast cancer and 44 years for cervix cancer. Both cancers were typically detected at late stages, and the survival after diagnosis was very poor (less than 6 months on an average).

The age-specific incidences rate for breast cancer showed a predominance of premenopausal breast cancer, as commonly observed in other African populations. Several studies and available cancer registration data have shown that in sub-Saharan Africa the main peak of incidence of breast cancer occurs between 35 and 45 years of age with an average age at diagnosis of about 40 years.^{9–13} The same trend to-

ward premenopausal breast cancer is observed in the populations of African origin in the US, Caribbean Barbados^{14,15} and British women of African origin.¹⁶ It has been suggested that breast cancer in women of African descent may show different clinical and biological characteristics than in women of Caucasian or Asian origin.^{16–19} There is an evidence that women of African origin tend to present with larger primary tumors at more advanced stages than Caucasians. Furthermore, their cancers are more frequently negative for estrogen and/or progesterone receptors (ER and PR).^{16–18,20,21} Although data are scarce, 3 studies have shown that the proportion of patients with ER and PR negative cases varies between 50 and 66% among sub-Saharan African women,^{22–24} in contrast to 30–40% in women of Caucasian populations.^{25,26}

Parity has been reported to be a protective factor for postmenopausal breast cancer.^{27–30} Thus, a protective effect of parity may contribute to explain the relative decrease in age-standardized incidence in postmenopausal women. Of note, 77% of breast cancer patients was parous (with ≥ 3 children in 61% of the cases) with on an average of 5 children (range 1–13) per women. It should be noted, however, that the size of population groups in the postmenopausal age range is small and that breast cancer may be underestimated in older age groups. It has also been reported that the protective effect of parity is restricted to hormone-dependent breast cancer (ER- and PR-positive cases).^{27,31,32} Further studies are needed to assess the stage and hormonal status of breast cancer in Gambian women as well as the contribution of parity as a risk factor, particularly at young ages.

Cervix cancer is the most common cancer in Gambian women. The age-standardized incidences show a progressive increase during early adult life to reach a peak in the age group 40–44. The incidence remains stable until age 55–60 and then decreases steadily in older women. Infection by human papillomaviruses, the main etiological agent for cervix cancer, is common among Gambian women.³³ However, the prevalence of HPV in cervix cancer cases has not been analyzed so far. A study on cervix HPV infection and squamous intraepithelial lesions (SILs) in an unselected cohort of 1,061 women in a rural Gambian setting reported a prevalence of cervix HPV infection in 13% and SILs in 7%. High-risk HPV was found in 87% of SIL with human papillomavirus-16 being the most prevalent and most strongly associated with SIL.³³ When compared with breast cancer, patients with cervix cancers were more frequently multiparous with an average number of 6 children per women.

In relation to ethnicity, for breast and cervix cancers, we observed significant differences in cumulative risk. The highest incidence of breast cancer was detected in the Jola, a group that represents about 10% of the population. When compared with the Mandinka, who are the largest ethnic group (42% of the population), the Jola has a significantly increased risk of breast cancer of 2.16-fold. Moreover, most of this excess risk was due to cancers diagnosed before the age of 40. A lesser but still significant increased risk was observed in the Wolof, the third largest population group (16% of the population). Different variations in relation to ethnicity were observed for cervix cancer, with a risk 1.84-fold higher than in the Mandinka detected in the Fula (representing 18% of the population) and a lower but significantly increased risk in the Jola. In the cancer registry, information on ethnicity was self-reported at interview by trained cancer registrars. Patients are generally interviewed in their local lan-

guage, which differ among ethnic groups. Thus, the variable “ethnicity” captures different sources of variations including lifestyle, cultural, geographic and possible genetic factors. Studies on genetic polymorphisms in carcinogen metabolism and detoxification genes, as well as on human leukocyte antigen genes, have identified significant differences between these ethnic groups.^{34,35} A recent genome-wide association analysis of malaria in the Gambia demonstrated that self-reported ethnicity correlates with genetically defined subpopulations.³⁶ In this study, the greatest differentiation was seen between the Fula and the Jola and the least between the Mandinka and the Wolof. This observation gives weight to the hypothesis that ethnicity-related differences in cumulative cancer risk may be due, at least in part, to genetic susceptibility. On the other hand, differences in lifestyle may also have an impact. In particular, the Fula, who with the highest cumulative risk of cervix cancer, has also been reported as having a much higher prevalence of HPV infection (21% when compared with 14% in the Mandinka and 8% in the Wolof³³) as well as a highest prevalence of other sexually transmitted diseases.^{37,38} Finally, our analyses show that differences in ethnic groups do not reflect difference in residence; a potential confounder in this analysis plays a relatively minor role. In particular, the Brikama division contains the largest proportion of Jola, but the incidence rate in this division is not significantly higher than in other divisions. The lack of concordance was even clearer for cervix cancer, because the lowest incidence rate was observed in Central River and Basse Divisions, 2 divisions where the Fula population is particularly important. On the other hand, parity is unlikely to be an explanatory variable, because parity is high in all ethnic groups and the differences from one group to the other are small. However, variables associated with reproductive factors are not recorded in detail in the registry, and further studies on the role of these variables are warranted. Finally, there are no data documenting the differences in socioeconomic status between the ethnic groups.

In conclusion, this study provides the first assessment of age-related incidence of breast and cervix cancer based on nationwide, population-based cancer registration in West Africa. These data support the notion that breast cancer may show different biological characteristics in African women than in women of Caucasian descent. They also suggest a possible contribution of ethnicity-related factors, including genetic factors, as a determinant of risk. Future studies are needed to better characterize these risk factors to improve prevention, early detection and therapeutic management of these diseases in a low-resource setting in West Africa.

References

1. Unwin N, Setel P, Rashid S, Mugusi F, Mbanya JC, Kitange H, Hayes L, Edwards R, Aspray T, Alberti KG. Noncommunicable diseases in sub-Saharan Africa: where do they feature in the health research agenda? *Bull World Health Organ* 2001;79:947–53.
2. Mensah GA. A heart-healthy and “stroke-free” world through policy development, systems change, and environmental supports: a 2020 vision for sub-Saharan Africa. *Ethn Dis* 2003;13(2 Suppl 2):S4–S12.
3. Parkin DM, Wabinga H, Namboze S. Completeness in an African cancer registry. *Cancer Causes Control* 2001;12:147–52.

4. Bah E, Parkin DM, Hall AJ, Jack AD, Whittle H. Cancer in the Gambia: 1988–97. *Br J Cancer* 2001;84:1207–14.
5. Coleman MP, Bieber CA. CANREG: cancer registration software for microcomputers. *IARC Sci Publ* 1991; 267–74.
6. Doll R, Smith PG. Cancer incidence in five continents, Vol. IV. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1982.
7. Boyle P, Parkin DM. Methodes statistiques pour les registres. In: Enregistrement des Cancers Principes et Methods, pp 135–172, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1996.
8. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001;2:533–43.
9. Amir H, Kitinya JN, Parkin DM. A comparative study of carcinoma of the breast in an African population. *East Afr Med J* 1994;71:215–18.
10. Anyanwu SN. Breast cancer in eastern Nigeria: a ten year review. *West Afr J Med* 2000;19:120–5.
11. Ikpat OF, Kuopio T, Ndoma-Egba R, Collan Y. Breast cancer in Nigeria and Finland: epidemiological, clinical and histological comparison. *Anticancer Res* 2002;22:3005–12.
12. Muguti GI. Experience with breast cancer in Zimbabwe. *J R Coll Surg Edinb* 1993;38: 75–8.
13. Muthuphei MN. Carcinoma of the breast at Ga-Rankuwa Hospital histopathology laboratory (South Africa). *Cent Afr J Med* 1994;40:254–7.
14. Hennis AJ, Hambleton IR, Wu SY, Leske MC, Nemesure B. Breast cancer incidence and mortality in a Caribbean population: comparisons with African-Americans. *Int J Cancer* 2009;124:429–33.
15. Nemesure B, Wu SY, Hambleton IR, Leske MC, Hennis AJ. Risk factors for breast cancer in a black population—the Barbados National Cancer Study. *Int J Cancer* 2009; 124:174–9.
16. Bowen RL, Duffy SW, Ryan DA, Hart IR, Jones JL. Early onset of breast cancer in a group of British black women. *Br J Cancer* 2008;98:277–81.
17. Newman LA. Breast cancer in African-American women. *Oncologist* 2005;10:1–14.
18. Fregene A, Newman LA. Breast cancer in sub-Saharan Africa: how does it relate to breast cancer in African-American women? *Cancer* 2005;103:1540–50.
19. Newman LA. Breast carcinoma in African-American and White women: application of molecular biology to understand outcome disparities. *Cancer* 2004;101: 1261–3.
20. Chu KC, Anderson WF, Fritz A, Ries LA, Brawley OW. Frequency distributions of breast cancer characteristics classified by estrogen receptor and progesterone receptor status for eight racial/ethnic groups. *Cancer* 2001;92:37–45.
21. Ijebuola TG, Smith EB. Pattern of breast cancer among white-American, African-American, and nonimmigrant west-African women. *J Natl Med Assoc* 1998;90:547–51.
22. Mbonde MP, Amir H, Schwartz-Albiez R, Akslen LA, Kitinya JN. Expression of estrogen and progesterone receptors in carcinomas of the female breast in Tanzania. *Oncol Rep* 2000;7:277–83.
23. Ikpat OF, Ndoma-Egba R. Oestrogen and progesterone receptors in Nigerian breast cancer: relationship to tumour histopathology and survival of patients. *Cent Afr J Med* 2003;49:122–6.
24. Bird PA, Hill AG, Houssami N. Poor hormone receptor expression in East African breast cancer: evidence of a biologically different disease? *Ann Surg Oncol* 2008;15:1983–8.
25. Eniu A, Carlson RW, Aziz Z, Bines J, Hortobagyi GN, Bese NS, Love RR, Vikram B, Kurkure A, Anderson BO. Breast cancer in limited-resource countries: treatment and allocation of resources. *Breast J* 2006;12 (Suppl 1):S38–S53.
26. Brown SB, Mallon EA, Edwards J, Campbell FM, McGlynn LM, Elsberger B, Cooke TG. Is the biology of breast cancer changing? A study of hormone receptor status 1984–1986 and 1996–1997. *Br J Cancer* 2009;100:807–10.
27. Lord SJ, Bernstein L, Johnson KA, Malone KE, McDonald JA, Marchbanks PA, Simon MS, Strom BL, Press MF, Folger SG, Burkman RT, Deapen D, et al. Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age of first birth, and breastfeeding: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1723–30.
28. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994;331:5–9.
29. Liu Q, Wu J, Lambe M, Hsieh SF, Ekblom A, Hsieh CC. Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2002;13:299–305.
30. Palmer JR, Wise LA, Horton NJ, ms-Campbell LL, Rosenberg L. Dual effect of parity on breast cancer risk in African-American women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:478–83.
31. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res* 2006;8:R43.
32. Ursin G, Bernstein L, Lord SJ, Karim R, Deapen D, Press MF, Daling JR, Norman SA, Liff JM, Marchbanks PA, Folger SG, Simon MS, et al. Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by hormone receptor and histology. *Br J Cancer* 2005;93:364–71.
33. Wall SR, Scherf CF, Morison L, Hart KW, West B, Ekpo G, Fiander AN, Man S, Gelder CM, Walraven G, Borysiewicz LK. Cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in rural Gambia, West Africa: viral sequence analysis and epidemiology. *Br J Cancer* 2005;93: 1068–76.
34. Kirk GD, Turner PC, Gong Y, Lesi OA, Mendy M, Goedert JJ, Hall AJ, Whittle H, Hainaut P, Montesano R, Wild CP. Hepatocellular carcinoma and polymorphisms in carcinogen-metabolizing and DNA repair enzymes in a population with aflatoxin exposure and hepatitis B virus endemicity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:373–9.
35. Allsopp CE, Harding RM, Taylor C, Bunce M, Kwiatkowski D, Anstey N, Brewster D, McMichael AJ, Greenwood BM, Hill AV. Interethnic genetic differentiation in Africa: HLA class I antigens in the Gambia. *Am J Hum Genet* 1992;50: 411–21.
36. Jallow M, Teo YY, Small KS, Rockett KA, Deloukas P, Clark TG, Kivinen K, Bojang KA, Conway DJ, Pinder M, Sirugo G, Sisay-Joof F, et al. Genome-wide and fine-resolution association analysis of malaria in West Africa. *Nat Genet* 2009, May 24 (Epub ahead of print).
37. Shaw M, van der SM, West B, Paine K, Ceasay S, Bailey R, Walraven G, Morison L, McAdam K. Prevalence of herpes simplex type 2 and syphilis serology among young adults in a rural Gambian community. *Sex Transm Infect* 2001;77: 358–65.
38. Walraven G, Scherf C, West B, Ekpo G, Paine K, Coleman R, Bailey R, Morison L. The burden of reproductive-organ disease in rural women in the Gambia, West Africa. *Lancet* 2001;357:1161–7.

3.1.2. Cancer du sein à Bamako-Mali

Le cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées en Afrique de l'Ouest : analyse des tendances temporelles et évaluation des facteurs de risque associés à la vie reproductive.

Contexte :

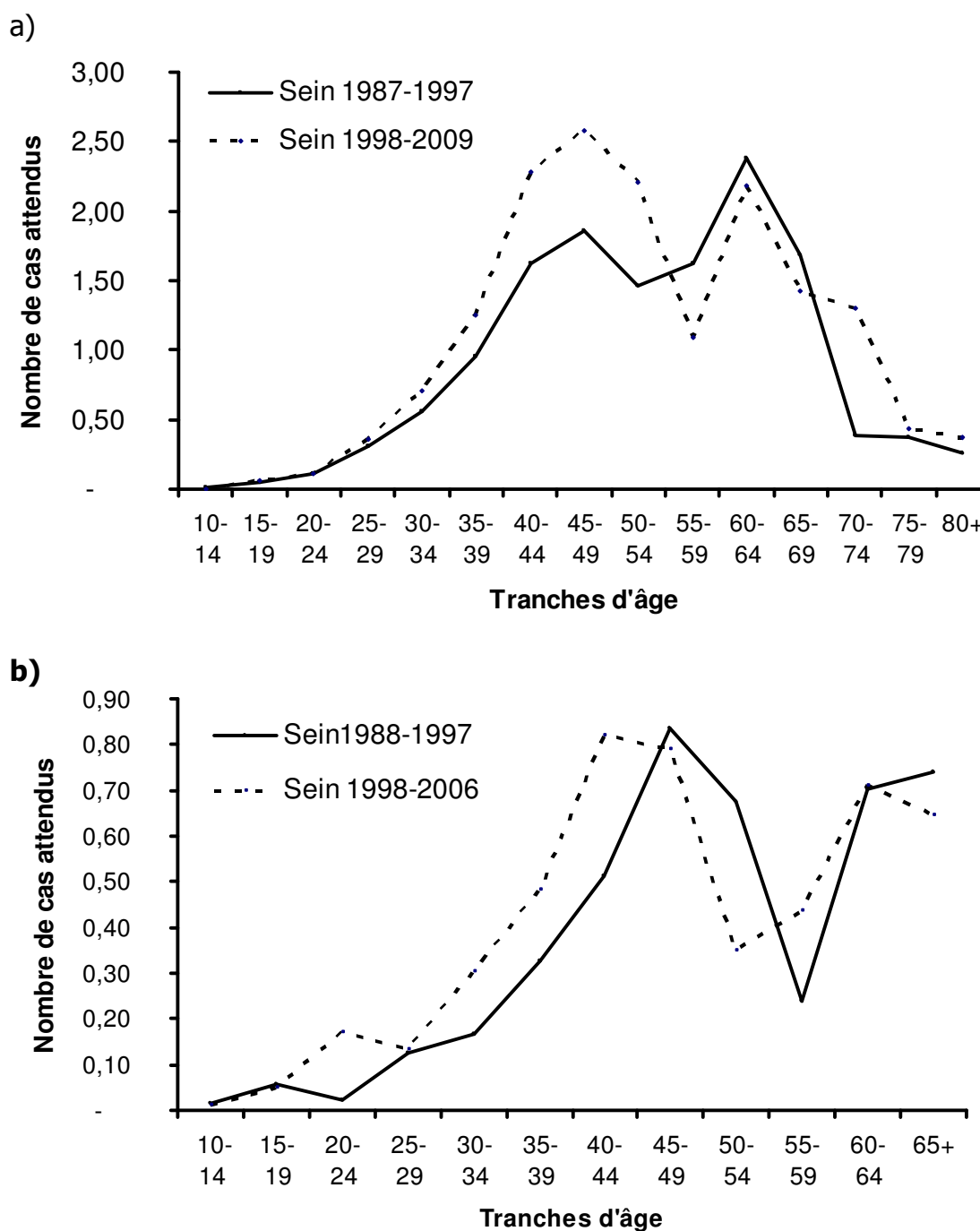
Bien que l'incidence du cancer du sein chez les femmes d'Afrique subsaharienne soit basse par rapport à celle des femmes occidentales, sa mortalité reste comparable à celle de ces dernières. Cette mortalité proportionnellement plus importante est en grande partie due au manque de moyens thérapeutiques efficaces, d'autant plus marquée que les cancers du sein chez la femme africaine jeune pourraient correspondre à des formes particulièrement agressives de la maladie. En Afrique subsaharienne, les femmes atteintes de cancer du sein sont pour la plupart pré-ménopausées, et ont en moyenne 5 enfants malgré le fait que la parité ait bien été établie (en particulier chez les femmes occidentales) comme étant un facteur protecteur contre le cancer du sein. Le Mali est l'un des plus grands pays d'Afrique avec une population estimée à 14,517,176 habitants en 2009. Tout comme la Gambie, son registre de cancer a été créé en 1986. Il est basé sur la population mais à la différence de celui de la Gambie qui a une couverture nationale, celui du Mali couvre principalement le district de Bamako, capitale du Mali.

Approche :

Pour notre étude, nous avons analysé dans un premier temps les données des registres de cancer du Mali et de la Gambie sur deux périodes ; 1987-1997 (période ancienne) et 1998-2009 (période récente) pour Bamako-Mali et 1988-1997 (période ancienne), 1998-2006 (période récente) pour la Gambie afin d'estimer les données d'incidence et leurs variations temporelles. Dans un deuxième temps, nous avons analysé les données d'une étude cas-témoins menée au Mali afin d'évaluer les facteurs de risque liée à la vie reproductive chez les femmes pré- et post-ménopausées atteintes de cancer du sein.

Résultat :

Figure 23 : Nombre de cas attendus de cancer du sein sur deux périodes en prenant comme standard la population mondiale pour 100,000 basé sur les observations des taux d'incidence pour 100,000 femmes. a) Bamako-Mali ; b) Gambie



A Bamako-Mali, entre les deux périodes de notre étude, le taux d'incidence du cancer du sein a augmenté de 20% (ratio des taux d'incidence : 1,20 (95% CI [1,07-1,35]) devenant ainsi le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes avec un

pourcentage annuel de changement de 2% (95% CI [0,4-3,6]) par an. Cette augmentation s'observe essentiellement chez les femmes de moins de 55 ans qui ont vu leur risque augmenter de 30% (ratio des taux d'incidence : 1,30 (95% CI [1,14-1,60])) pendant que celui des femmes post-ménopausées est resté stable (Figure 23 a). En Gambie, la même tendance a été observée. Sur les deux périodes, le taux d'incidence du cancer du sein chez les femmes âgées de moins de 50 ans a augmenté de 47% (ratio des taux d'incidence : 1,47 (95% CI [1,07-2,01])) (Figure 23 b). Pour les deux pays, les courbes de cancer étaient bi-phasiques et caractérisées par une prédominance de cancers pré-ménopausiques pour la période 1998-2009 à Bamako-Mali et sur les deux périodes en Gambie (Figure 23 a, b). Ces femmes ont ainsi vu leur âge médian au moment du diagnostic baisser, ce qui n'était pas le cas pour certains cancers tels que celui de l'estomac dont les femmes étaient de 10 à 14 ans ($pvalue < 0,05$) plus âgées au moment du diagnostic que celles atteintes de cancer du sein. En ce qui concerne l'étude cas-témoins, l'âge d'apparition des premières règles s'est révélé avoir un effet paradoxal sur le risque de développer un cancer du sein en fonction du statut ménopausique. Tandis qu'un âge tardif (>14 ans) à la ménarche augmentait le risque de développer un cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées (OR= 1,87 (95% CI [1,01-3,49])), celui-ci baissait le risque chez les femmes post-ménopausées (OR= 0,43 (95% CI [0,19-0,99])). La parité était associée à une réduction significative du risque de développer un cancer du sein chez les patientes post-ménopausées. Des associations compatibles avec celles décrites dans la littérature ont été observées pour d'autres facteurs de la vie reproductive tels que l'allaitement maternel, la durée de l'allaitement maternel et l'utilisation de la contraception hormonale (Tableau 2).

Conclusion :

Notre étude met en évidence un profil de facteurs de risque atypiques chez les femmes pré-ménopausées souffrant d'un cancer du sein. Ces observations renforcent l'idée que ces cancers se développent dans des contextes étiologiques particuliers, et peut-être selon des modalités biologiques et moléculaires différentes des cancers post-ménopausiques. Ceci nécessite plus d'études afin de développer des stratégies de prévention et de traitement appropriées.

Tableau 2: Odd Ratio (OR) des facteurs reproductifs associés au risque de cancer du sein en fonction du statut ménopausique

	Pré-ménopause			Post-ménopause	
	Ca/Co 113/136	OR [95% CI]		Ca/Co 102/104	OR [95% CI]
Age au diagnostic	40 40			55 56	
Age première règle	84/123			68/100	
≤ 14	36 76	1.00		40 54	1.00
>14	48 47	2.02 [1.08-3.78]		28 46	0.61 [0.29-1.29]
Age première grossesse	96/130			80/102	
≤20	67 88	1.00		64 79	1.00
>20	29 42	0.41 [0.18-0.89]		16 23	0.87 [0.36-2.12]
Médiane (<i>Pvalue>0.05</i>)	19 18			18 18	
Parité	110/135			98/104	
1-4	53 48	1.00		37 25	1.00
5-9	52 76	0.51 [0.25-1.02]		36 45	0.48 [0.20-1.14]
10+	5 11	0.57 [0.13-2.36]		25 34	0.38 [0.14-1.01]
Médiane	5 5			6 8	
<i>Post-ménopause (Pvalue <0.05)</i>					
Tendance test-p	>0.05			<0.05	
Mode d'allaitement	106/125			94/102	
Maternel*	66 95	1.00		70 78	1.00
Mixte	40 30	2.07 [1.05-4.10]		24 24	1.54 [0.67-3.49]
Durée de l'allaitement*	65/94			69/78	
≤ 2	57 87	1.00		63 64	1.00
>2	8 7	0.97 [0.24-3.92]		6 14	0.49 [0.10-2.55]
Tendance test-p	>0.05			<0.05	

* Restreint à l'allaitement maternel exclusif

Breast cancer in pre-menopausal women in West Africa: analysis of temporal trends and evaluation of risk factors associated with reproductive life.

Sighoko Dominique¹³, Kamaté Bakarou², Traore Cheick², Brahim Sékou Malla², Coulibaly Bourama², Coulibaly Diallo Agnès Karidiatou², Bah Ebrima^{1,3}, Valerie McCormack¹, Muwonge Richard¹, Bourgeois Denis⁴, Gormally Emmanuelle⁵, Curado Maria Paula⁶, Bayo Siné², Hainaut Pierre¹.

¹ International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

² Service d'anatomie et de cytologie pathologique, centre hospitalier universitaire du Point G, Bamako, Mali

³ Gambia Hepatitis Intervention study

⁴ Laboratoire des Sciences de la décision complexe et (en) politiques de Santé, Université Lyon1, Lyon, France

⁵ Faculté des sciences, Université Catholique de Lyon, Lyon, France

⁶ International Prevention Research Institute

Correspondence to:

Dr Pierre Hainaut, International Agency for Research on Cancer

150 Cours Albert-Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France

e-mail: HainautP@iarc.fr

Tel: +334 7273 8532; Fax: +334 7273 8322

In West Africa, trends and risk factors for breast cancer (BC) have been rarely studied. Here we have analyzed trends of BC over two periods in two population-based cancer registries in Mali (District of Bamako, 1987-1997; 1998-2009) and in The Gambia (National Cancer Registry, 1988-1997; 1998-2006), and we have conducted a case-control study (n=253 cases, 249 controls) on risk factors associated with reproductive live in Bamako. Between the two periods, BC incidence rates increased by 20% (incidence rate ratio (IRR) 1.20 (95% CI [1.07-1.35])) in Bamako, with an annual percentage change of 2% (95% CI [0.4-3.6]). The increase was of 30% in women under 55 years (IRR 1.30 (95% CI [1.14-1.60])). A similar pattern was observed in The Gambia in women under 50 years (IRR 1.47 (95% CI [1.07-2.01])). Overall, pre-menopausal breast cancer was predominant in both countries. Case-control study showed that late age at menarche (>14) increased the risk of BC among pre-menopausal women (OR: 2.02 (95% CI [1.08-3.78])) while it tended to be protective in post-menopausal women (OR: 0.61 (95% CI [0.29-1.29])). Age over 20 years at a first full-term pregnancy was associated with a reduction of risk in pre-menopausal women (OR: 0.41 (95% CI [0.18-0.89])). Overall, these results indicate that the burden of pre-menopausal BC is increasing in West African countries. These cancers appear to be associated with distinct reproductive risk factors, highlighting the need for better understanding the biological bases of early BC in West African populations and for developing appropriate early detection and management approaches.

Introduction

World-wide, breast cancer (BC) is the most common cancer among women (1). This cancer shows important differences in age-related incidences in relation with geography and socio-economic status, perhaps reflecting the influence of risk factors associated with reproductive life and hormonal status. Other factors such as genetic susceptibilities may also play a role. In contrast, mortality rates are much more similar across populations and countries (1), suggesting that forms of BC with poor outcome are more equally distributed among populations. In recent years, ductal carcinoma of the breast (which is by far the most common form of invasive breast cancer (2;3)) has been shown to consist into distinct molecular subtypes with different prognosis and responses to therapy, including luminal A (Positive for Estrogen Receptor (ER) Progesterone Receptor (PR), negative for HER2 overexpression (ER+, PR+, HER2-)), luminal B (ER+ and or PR+, HER2+), triple negative/Basal like (ERPR--, HER2-, Cytokeratin 5/6+, and/or HER1+), HER2+ over expression (ER-, PR-, HER2+) and normal breast-like (which involve unclassified types). These different molecular subtypes may correspond to different diseases, which differ by their risk factors, their age of occurrence and their prognosis. Thus, the worldwide variations in incidence may correspond at least in part to variations in the distributions of different subtypes of BC.

In Sub-Saharan Africa, 75% of the cases of BC affect women under 50 years of age, and most of them occur before or around menopause. The highest incidence is observed in multiparous women (average number of children: 5 aged 40-44 (4-7)). In contrast, in Caucasian/Western women, most of BC occurs after the menopause and parity is a well-defined protective factor. Noteworthy, in the US, young onset BC is

more common among African American than Caucasian American women. Of note, BC in young African American women is often negative for ER/PR. This type of BC has a worse prognosis than BC arising in older women, independent of the ethnic background (8).

Reliable data on cancer incidence are scarce in West Africa. In this study, we have analyzed data from two population-based cancer registries in the Gambia and in Bamako-Mali, to assess BC incidence rates and their temporal variations. Using data collected in a hospital-based case-control study conducted in the district of Bamako, we have assessed the effect of several reproductive life factors.

Methods

Cancer registration data

Mali is one of the largest countries in Africa (1 241 238 Km²), with an estimated population of 14 517 176 in 2009. In 2006 the average number of children per women was 6.6 and the life expectancy was 65.4 years. (http://www.instat.gov.ml/voir_domaine.aspx?dom=5). A population-based cancer registry covering the district of Bamako has been established in 1986. This registry covers the capital city (which the estimated population of 2009 is 1 809 106 <http://www.instat.gov.ml/documentation/bamako.pdf>) and its immediate surroundings (including the city of Kati, within 15 km of Bamako). The registry actively collects all cases of cancer diagnosed in all medical service units (public or private clinics and hospitals) whereas cases registered in the death registry of Bamako district are collected on a monthly basis. Data are computerized using the software CanReg 4. Tumors are coded according to ICD-O third edition. The cancer

registry is maintained by pathology interns under the supervision of trained pathologists and is located since 2010 at the department of pathology of the university hospital of Point G (Bamako), one of the two main hospitals of Mali.

The Gambia is the smallest country of continental Africa, with a population of 1 360 681 in 2003, and an average number of 5.13 children per women.

(<http://www.accessgambia.com/information/demographic-statistics.html>

<http://www.accessgambia.com/information/population.html>). According to the World Health Organization in 2009 life expectancy was 58 years for men and 61 years for women (<http://www.who.int/countries/gmb/en/>). A National Cancer Registry (NCR) covering the entire population was created in 1986. As in Mali, the registry performs active monitoring of all medical service units on a regular basis. The NCR is located in the office of the Gambia Hepatitis Intervention Study (GHIS), a Hepatitis B vaccination intervention trial jointly managed by the International Agency for Research on Cancer, the Medical Research Council of UK and the Government of the Republic of The Gambia. The methods and characteristics of the NCR of The Gambia have been extensively described elsewhere (9).

For the purpose of this study, incidence cancer data from 1987 to 2009 were used. The first years of registration were excluded due to collection bias (1986 for Bamako and 1986-1987 for The Gambia). The rest of available years of cancer registration activity (1987-2009 for Bamako and 1988-2006 for the Gambia) were arbitrary divided into two periods (1987-1997 and 1998-2009 for Bamako; 1988-1997 and 1998-2006 for The Gambia).

Population data

The cancer registry records cancer patients who are residents of Bamako district, diagnosed in medical services based in Bamako and/or its immediate surroundings and only a fraction of patients from other cities and villages referred to Bamako for diagnosis. Therefore, breast cancer patients who were resident of locations outside the Bamako district were excluded from incidence data analyses. Demographic data for Bamako district in person-years from 1987 to 1997 were obtained by interpolation of data extracted from the national censuses of 1976 and 1998. For years 1999 to 2009, we have used person-years estimates from the National Institute of Statistics of Mali (<http://www.instat.gov.ml> "Perspectives de la population résidente au Mali (1999-2004), Bureau central de recensement, février 2003"). For The Gambia, annual population data were interpolated and extrapolated from demographic censuses of 1993 and 2003 as described previously (10).

Case-control study

A case-control study was conducted from 2005 to 2011 by the staff of the cancer registry, who administered a standard structured questionnaire to collect information from volunteer women with BC and from hospital-based controls. The standard questionnaire collected data on reproductive history (age at menarche, age at first childbirth, parity, history of breast feeding, menopausal status, and age at menopause). Participants were interviewed in the different hospitals or at their place of residence at (or soon after) the time of diagnosis. Interviews were led by one of the pathologists or residents in charge of the cancer registry. Eligible cases were women aged 30-70 years with histologically confirmed BC diagnosed in public or private hospitals in the Bamako district. Controls were selected among women free

of any breast disease that had visited the same hospital and were restricted to the same age range as the cases (5-year age category). It is estimated that about 50% of eligible cases participated in the study. Among cases, 62.84% were recruited in the two main hospitals of Bamako (University hospitals of Point G and Gabriel Touré), 17% in private canthers and 17% in 6 references centers in Bamako city. Overall, questionnaires from 253 cases of breast cancer and 249 controls were taken into consideration.

Statistical analysis

Age-standardized incidence rates (ASR) for BC were obtained by direct standardisation, with rates adjusted to the world population used as the standard population in 5-year age groups. Incidence data were calculated for the earlier and recent periods of interest. To assess variations over the whole period of 22 years, joinpoint regression program version 3.3 (<http://srab.cancer.gov/joinpoint/>) was used. As for most parts of Africa, Bamako district and The Gambia have population structures characterized by a very young age distribution, with only about 2.5% of the population aged 65 years and over (Figures 1a, 1b). This distribution causes a strong bias when evaluating incidence rates in the older age groups because of the very small population denominators. Therefore, instead of expressing the age specific rates per 100.000, we modelled the expected number of cases in a standard population in which the age-specific rates are adjusted to the world standard population. This approach minimizes the tendency to overestimate cancer incidence in older age groups and thus provides a more accurate picture of the distribution of common cancer across the different age groups.

Case-control data were stratified by menopausal status as self-reported by the subjects. Odds ratio and 95% confidence intervals (CI) of breast cancer were estimated through logistic regression models adjusted for potential confounders (age at menarche, age at first childbirth, parity, breastfeeding, use of hormonal contraception) using the Statistical software STATA.10. To test linear trends, scores of categorical variables were assigned scores and included in the logistic regression model as continuous variables. Ranksum test was used to assess statistical significance of different medians.

Results

Cancer registry data analysis

In Bamako district, Mali, BC was one of the four most common cancers in women over the 23 years of registry activity (1987-2009). The proportion of histological confirmation of BC diagnosis was 43.61% during the period 1987-1997 (early period) and 66.16% for the period 1998-2009 (recent period) (Figure2). Over the two periods, 62.62% of histologically confirmed tumors were infiltrating ductal carcinoma, whereas 10.54% were simply identified as "epithelial tumor", 6.76% as "lobular carcinoma" and 4.17% as "adenocarcinoma, NOS".

When comparing the two periods for the Bamako district registry, BC showed a significant increase in incidence rates with an incidence rate ratio (IRR) of 1.20 (95% CI [1.07-1.35]). The rate increased from 13.64 per 10⁵ p-years for the early period to 16.35 per 10⁵ p-years for the recent period, with a significant annual percentage change (APC) of 2% (95% CI [0.4-3.6]). In the recent period, BC has become the

second most common cancers among women after cervix cancer (ASR: 28.82 per 10⁵ p-years) and before stomach cancer in Mali (ASR: 11.69 per 10⁵ p-years) (Table 1). For each period, age-specific curves showed a bimodal shape with a first peak in the age group 45-49 and a second one at age 60-64 (Figure 3a). When comparing the two periods, the largest increase was detected among younger women, with a significant increase of 30% in women aged less than 55 years (IRR: 1.30 (95% CI [1.14 -1.60])) and no increase among women aged over 55 years. This temporal change resulted in a predominance of pre-menopausal breast cancer in the recent period (1998-2009). For The Gambia, BC registration data for the period 1998-2006 were recently described (4). Revised data show that in The Gambia, breast cancer rate has increased by 4% from 1988-1997 to 1998-2006, with an APC of 1.54% (95% CI [-1.4 - 4.5]) although not statistically significant. The comparison of age-specific curves over two periods (1988-1997 and 1998-2006) showed a similar temporal change as in Bamako-Mali (Figure 3b), with a significant increase of 47% (IRR: 1.47 (95% CI [1.07-2.01])) in women under 50 years. In contrast with Mali, curves for The Gambia showed a predominance of pre-menopausal breast cancer for the two periods with peaks in the age group 45-49 for the early period and 40-44 for the recent period. This increase in the burden of BC among pre-menopausal women also affected the median age at diagnosis which showed a small decrease from 47 to 45 years in Bamako and from 46 to 41 years in The Gambia, although these changes were not statistically significant (Table 2). Interestingly, the shift towards younger age at BC diagnosis was not observed for two other cancers common in women, cervix and stomach. Comparing the two periods for Bamako district, the median age at diagnosis significantly increased from 45 to 47 years for cancer of the cervix

(pvalue <0.05) and from 53 to 56 years for stomach cancer (pvalue <0.05) (Table 2). In particular, for stomach cancer, the incidence peak was observed in the age group 60-64 during the early period, compared to 65-69 for the recent period (Supplemental Figure 1). Furthermore, in the recent period, 62% of BC cases were diagnosed among women less than 50 years compare to 31% of stomach cancer (Supplemental Table 1). Overall women diagnosed with BC were 10 and 14 years younger than women diagnosed with stomach cancer (pvalue<0.05) in Bamako district and in The Gambia respectively (Table 2).

Case control study analysis

A total of 253 cases and hospital-matched 249 controls were included in the study. The distribution of cases and controls with respect to age at diagnosis for cases and age at interview for controls, reproductive factors, and profession are given in Table 3. The median age of participants was 46 years for both cases and controls. The majority of cases (50.6%) had their menarche after age 14 years, compared to 41.3% for controls. The median age at the first full-term pregnancy was 19 years for cases and 18 years for controls. Cases have had a significant lower median number of children (5 children) compared to controls (6 children) (pvalue <0.05). Most of the subjects had breastfed (maternal exclusively: 67.8% of cases and 76.4% of controls). The median age at menopause was 50 years for both cases and controls. Most of the subjects were housekeepers (Table 3).

Table 4 presents the effect of different reproductive factors on breast cancer risk by menopausal status in parous women. Pre-menopausal women who had their menarche after 14 years had a significantly increased risk of 2.02 (95% CI [1.08-

3.78]) compared to women who had their first menarche before 15 years. Conversely, late age at menarche (15 years and over) was associated to a reduction of the risk among post-menopausal women OR: 0.61 (95% CI [0.29-1.29]) although not statistically significant. To take into account a possible bias due to high proportion of cases for whom information of age at menarche was unavailable, we randomly selected with STATA software program a sample of the cases for whom information was available and we matched to age with the appropriate control. Using this approach, we found that the adjusted estimate of age at menarche was similar (OR: 2.01 (95% CI [1.03-3.93]) for pre-menopausal women and OR: 0.69 (95% CI [0.31-1.54]) for post-menopausal women), ruling out a bias due to missing values.

In both pre- and post-menopausal groups, there was a tendency for decreased risk of BC in women who had their first full-term pregnancy after 20 years with a significant decrease among pre-menopausal women OR: 0.41 (95% CI [0.18-0.89]), and a non statistically significance association among post-menopausal OR: 0.87 (95% CI [0.36-2.12]). With respect to parity, a significant decrease in trend in risk of BC was observed in post-menopausal women with increasing number of children (pvalue=0.02) and cases having a lower number of children (6 children) than controls (8 children) (pvalue <0.05). With respect to breastfeeding, pre-menopausal women who used mixed feeding practices (partial maternal feeding and artificial milk), had a significantly increased of risk to develop breast cancer (OR: 2.07 (95% CI [1.05-4.10])). The same pattern was observed among post-menopausal women although not statistically significant. For both pre- and post-menopausal women the

duration of breastfeeding (maternal exclusively) was associated to a decrease of risk although not statistically significant.

Discussion

The lack of population-based data makes it difficult to identify cancer burden, risk factors and to inform cancer prevention strategies in Sub-Saharan Africa. Even for common cancers such as breast cancer, data on incidence, age distribution and risk factors are scarce and heterogeneous. Here, we have analysed the data accumulated over 23 years of population-based cancer registration in Mali, Bamako and the trends of breast cancer of the National Cancer Registry of The Gambia over a period of 19 years.

Our analysis shows that breast cancer incidence increased by about 20% in Bamako. This increase was mostly seen among women less than 55 years who showed a 30% increase in their rates. The same pattern was observed in the Gambia with a significant increase of 47% among women under 50 years. In both populations, this age-specific increase results in an even greater predominance of pre-menopausal breast cancer. Indeed, it has been reported that BC in Africa affects mostly young women with more than 65% of cases occurring among women under 50 years (4;7). Notably, in Bamako District, the curve of age-specific BC for the early period (1987-1997) was characterized by a predominance of post-menopausal breast cancer. In the recent period, the shape of this curves showed a clear change towards a predominance of early, pre-menopausal BC. The structure of the population has been pointed as an explanation for the young age at diagnosis and it has been assumed that increase life expectancy and population ageing may result in a progressive

increase in the burden of post-menopausal BC. The latter observation was not verified in the present study, suggesting that, in these populations, pre-menopausal BC remains the main form of BC. It should be noted that, in our study, we observed that the median age at diagnosis increased between the two periods for the two other most common forms of cancer among women, namely stomach and cervical cancer. In particular, women affected by breast cancer were 10 to 14 years younger than women of the same population affected by stomach cancer. Thus the structure of the population does not appear to be a key factor in explaining the trend of decreasing age at diagnosis observed among women affected by breast cancer, and does not account for the observed increase in pre-menopausal BC.

To better describe some of the risk factors associated with BC in pre- and post-menopausal women in Mali, we developed a hospital-based case-control study. Our results show that late age at menarche (>14 years) is a risk factor for BC in pre-menopausal women whereas it tends to be a protective factor against BC in post-menopausal women. For pre-menopausal women, we found that late age at first full-term pregnancy was associated to a reduction in the risk to develop breast cancer, although among post-menopausal this effect was not statistically significant. Parity was associated with a significant reduction in trends in post-menopausal women. Mixed breast/artificial milk feeding was found to be a risk factor for both pre- and post-menopausal women.

Overall, these observations recapitulate many of the known risk factors associated with reproductive life for BC in post-menopausal women, including the well documented effects of early menarche and low parity. Surprisingly, young age at first full-term pregnancy did not emerge as a protective factor for either pre- or post-

menopausal BC. On the other hand, risk factors for pre-menopausal BC show a distinct pattern, with in particular a statistically significant association with late age at menarche (15 years or over) , and later age at a full term pregnancy.

These results strengthen the notion that pre- and post-menopausal BC are distinct diseases in terms of reproductive risk factors, perhaps associated with distinct molecular and physio-pathological profiles of BC. It should be noted that, in most studies, the protective effects of late menarche and parity on post-menopausal BC are restricted to hormone-dependent ER/PR-positive BC. On the other hand, breastfeeding has been reported to be protective for both hormone and non-hormone dependent BC (11-14). Although comprehensive studies are lacking, there is evidence that pre-menopausal BC among women of African descent are often of the triple-negative type (negative for ER, PR and HER2) (8;15-20), an aggressive form of BC which does not respond to anti-hormone therapy. A systematic analysis of 34 studies participating in the Breast Cancer Association Consortium has revealed that triple negative breast cancer was less frequent among nulliparous than multiparous women (OR: 0.69 95% CI [0.59-0.81]) (21). Similarly, in that analysis, early age at menarche was less frequent in ER/PR- negative cases than in cases that retain the expression of either ER, PR or both receptors (OR: 0.90 95% CI [0.81-0.99]). Similarly, triple negative BC were less frequent in women with late age at first pregnancy (OR: 0.89 95% CI [0.83-0.95]) (21). It remains to be demonstrated whether the majority of early, pre-menopausal BC in Mali are of the triple-negative type. Currently, archived pathology specimens of sufficient quality are not available to perform a systematic analysis of molecular markers.

In conclusion, although the low number of cases in particular among post-menopausal women leads in non statistically significant associations, these results support that African women have a particular pattern of BC, and they suggest that pre- and post-menopausal BC are two distinguish diseases with different risk factors. Furthermore, whereas the general increase in life expectancy is expected to increase the number of person-years at risk for post-menopausal BC, analyses of current trends show a clear increase in the burden of pre-menopausal BC in West African countries. Further studies are needed to determine whether this increasing trend is associated with changes in reproductive, nutritional and environmental risk factors. On the other hand, there is an urgent need for biomarker-based studies aimed at identifying the biological bases of early BC in West African populations. Understanding these factors is critical for developing early detection strategies adapted to the nature of the risk of BC in these populations and to identify management and treatment protocols which are the most likely to show therapeutic efficacy.

Reference List

- (1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010 Jun 17.
- (2) *CANCER Epidemiology and Prevention.*, Third ed. New York: Oxford University Press, 2006.
- (3) Ekanem VJ, Aligbe JU. Histopathological types of breast cancer in Nigerian women: a 12-year review (1993-2004). *Afr J Reprod Health* 2006 Apr;10(1):71-5.
- (4) Sighoko D, Bah E, Haukka J, McCormack VA, Aka EP, Bourgeois D, Autier P, Byrnes G, Curado MP, Hainaut P. Population-based breast (female) and cervix cancer rates in The Gambia: evidence of ethnicity-related variations. *Int J Cancer* 2010 Feb 16;127(10):2248-56.
- (5) Anyanwu SN. Breast cancer in eastern Nigeria: a ten year review. *West Afr J Med* 2000 Apr;19(2):120-5.
- (6) Ikpat OF, Kuopio T, Ndoma-Egba R, Collan Y. Breast cancer in Nigeria and Finland: epidemiological, clinical and histological comparison. *Anticancer Res* 2002 Sep;22(5):3005-12.
- (7) Nggada HA, Yawe KD, Abdulazeez J, Khalil MA. Breast cancer burden in Maiduguri, North eastern Nigeria. *Breast J* 2008 May;14(3):284-6.
- (8) Bharat A, Aft RL, Gao F, Margenthaler JA. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (< or =40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol* 2009 Sep 1;100(3):248-51.
- (9) Bah E, Parkin DM, Hall AJ, Jack AD, Whittle H. Cancer in the Gambia: 1988-97. *Br J Cancer* 2001 May 4;84(9):1207-14.
- (10) Sighoko D, Curado MP, Bourgeois D, Mendy M, Hainaut P, Bah E. Increase in female liver cancer in the gambia, west Africa: evidence from 19 years of population-based cancer registration (1988-2006). *PLoS One* 2011;6(4):e18415.
- (11) Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 Oct;13(10):1558-68.
- (12) Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res* 2006;8(4):R43.

- (13) Ma H, Bernstein L, Ross RK, Ursin G. Hormone-related risk factors for breast cancer in women under age 50 years by estrogen and progesterone receptor status: results from a case-control and a case-case comparison. *Breast Cancer Res* 2006;8(4):R39.
- (14) Ursin G, Bernstein L, Lord SJ, Karim R, Deapen D, Press MF, Daling JR, Norman SA, Liff JM, Marchbanks PA, Folger SG, Simon MS, et al. Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by hormone receptor and histology. *Br J Cancer* 2005 Aug 8;93(3):364-71.
- (15) Bird PA, Hill AG, Houssami N. Poor hormone receptor expression in East African breast cancer: evidence of a biologically different disease? *Ann Surg Oncol* 2008 Jul;15(7):1983-8.
- (16) Bowen RL, Duffy SW, Ryan DA, Hart IR, Jones JL. Early onset of breast cancer in a group of British black women. *Br J Cancer* 2008 Jan 29;98(2):277-81.
- (17) Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006 Jun 7;295(21):2492-502.
- (18) Dindyal S, Ramdass MJ, Naraynsingh V. Early onset breast cancer in black British women: a letter to the editor of British Journal of Cancer regarding early onset of breast cancer in a group of British black women. *Br J Cancer* 2008 Apr 22;98(8):1482-4.
- (19) Ihemelandu CU, Leffall LD, Jr., Dewitty RL, Naab TJ, Mezgebe HM, Makambi KH, ms-Campbell L, Frederick WA. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal African-American women, tumor biologic factors and clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 2007 Oct;14(10):2994-3003.
- (20) Miron L, Marinca A, Marinca M, Miron I. [Triple-negative breast cancer--towards a new entity]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2008 Jan;112(1):51-8.
- (21) Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, Gaudet M, Schmidt MK, Broeks A, Cox A, Fasching PA, Hein R, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst* 2011 Feb 2;103(3):250-63.

Legends to figures

Figure 1a: Pyramid of age of Bamako-Mali, 2008

Figure 1b: Pyramid of age of The Gambia, 2003

Figure 2: Base of diagnosis and source of information of breast cancer in Bamako-Mali over two periods

Figure 3a: Expected number of breast cancer in a world-standard population of 100,000 women, based on observed age-specific incidence rates over two periods in Bamako-Mali

Figure 3b: Expected number of breast cancer in a world-standard population of 100,000 women, based on observed age-specific incidence rates over two periods in The Gambia

Supplemental figure

Figure 1: Expected number of stomach cancer cases in a world-standard population of 100,000 women, based on observed age-specific incidence rates over two periods in Bamako-Mali

Supplemental Table

Table 1: Number of cases of stomach and breast cancers among women of Bamako-Mali over two periods

Table 1: Comparison of most common cancer rates over two periods in Bamako-Mali

Bamako-Mali									
SITE	Early Period 1987-1997			Later Period 1998-2009			Period comparison 1998-2009 vs 1987-1997		
	Cases	ASR	%	Cases	ASR	%	Incidence rate ratio	Lower CI	Upper CI
Cervix Uteri	556	28.04	26.95	988	28.82	28.65	<i>1.03</i>	<i>0.93</i>	<i>1.14</i>
Breast	264	13.64	12.99	588	16.35	17.05	1.20	1.07	1.35
Stomach	226	13.47	10.95	330	11.69	9.60	<i>0.87</i>	<i>0.73</i>	<i>1.03</i>
The Gambia									
	1987-1997			1998-2006			1998-2006 vs 1987-1997		
	Cases	ASR	%	Cases	ASR	%	Incidence rate ratio	Lower CI	Upper CI
Cervix Uteri	500	19.33	33.82	545	15.45	29.58	0.80	0.71	0.90
Breast	135	5.65	9.13	215	5.86	11.63	<i>1.04</i>	<i>0.84</i>	<i>1.29</i>
Stomach	43	1.99	2.91	17	0.59	0.92	0.30	0.17	0.52

(ASR) Age standardized incidence rate per 100,000 women (standard world population). CI: confidence interval.

Table 2: Comparison of the median age at diagnosis of the three most common cancers over two periods in Bamako-Mali and in The Gambia

	BAMA KO		<i>Pvalue</i>
	1987-1997	1998-2009	
	<i>median</i>	<i>median</i>	
Breast	47	45	0.5728
Cervix	43	47	0.0003
Stomach	54	55	0.0367
	1987-2009	Stomach vs Breast and Cervix	
	<i>median</i>	<i>Age difference</i>	
Breast	45	10 years	0.0000
Cervix	46	9 years	0.0000
Stomach	55	-	

	GAMBIA*		<i>Pvalue</i>
	1988-1997	1998-2006	
	<i>median</i>	<i>median</i>	
Breast	46	41	0.0509
Cervix	40	41	0.9487
Stomach	60	56	0.9487
	1988-2006	Stomach vs Breast and Cervix	
	<i>median</i>	<i>Age difference</i>	
Breast	42	14 years	0.0004
Cervix	40	16 years	0.0000
Stomach	56	-	

* Overall, breast, cervix, and stomach have respectively 18% 20% and 18% of age unknown in the Gambia. The variable "Age" was 100% complete in the cancer registry of Mali.

Table 3: Distribution of details characteristics of demographic and reproductive factors among cases and controls in Bamako-Mali

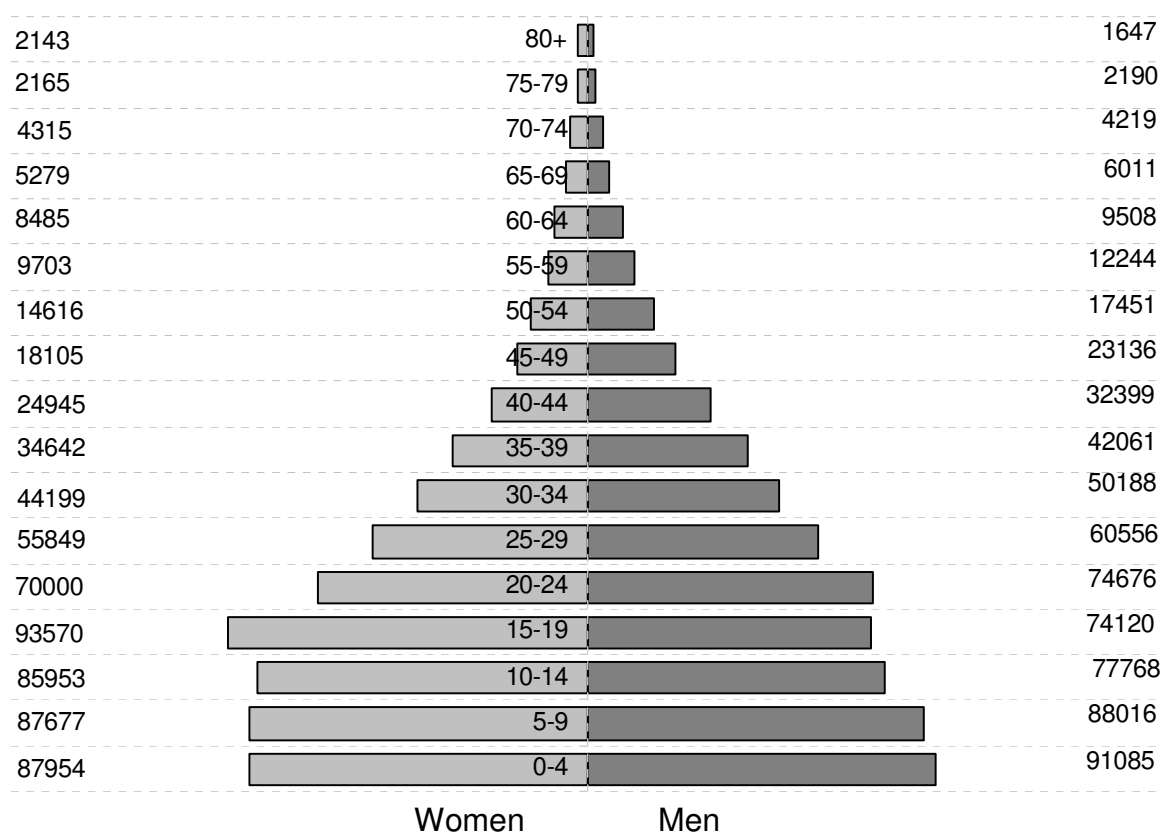
	Case n=253(%)	Control n=249(%)
Age at diagnosis	n=253	n=249
30-34	22 (8.7)	23 (9.2)
35-39	42 (16.6)	43 (17.3)
40-44	44 (17.4)	44 (17.7)
45-49	43 (17.0)	40 (16.1)
50-54	36 (14.2)	36 (14.5)
55-59	24 (9.5)	22 (8.8)
60-64	10 (4.0)	11 (4.4)
65+	32 (12.6)	30 (12.0)
Median	46	46
Age at first menarche (years)	n=168	n=230
< 12	4 (2.4)	4 (1.7)
12 -14	79 (47.0)	131 (57.0)
> 14	85 (50.6)	95 (41.3)
Age at first childbirth (years)	n=187	n=234
<18	54 (28.9)	85 (36.3)
18-20	81 (43.3)	84 (35.9)
21-24	27 (14.4)	34 (14.5)
25+	25 (13.4)	31 (13.3)
Median (pvalue>0.05)	19	18
Parity	n=232	n=247
0	11 (4.7)	6 (2.4)
1	17 (7.3)	17 (6.9)
2-3	50 (21.6)	36 (14.6)
4-5	50 (21.6)	49 (19.8)
6-7	41 (17.7)	48 (19.4)
8-9	33 (14.2)	46 (18.6)
10+	30 (12.9)	45 (18.2)
Median (pvalue<0.05)	5	6
Breastfeeding	n=212	n=229
Exclusive	145 (67.8)	175 (76.4)
Mixed	67 (32.2)	54 (23.6)
Breastfeeding duration	n=143	n=174
<1 an	22 (15.4)	5 (2.9)
1 - 2ans	106 (74.1)	147 (84.5)
> 2 ans	15 (10.5)	22 (12.6)
Menopause	n=201	n=240
Pre-menopausal	119 (52.2)	140 (58.3)
Menopause ≤ 50 years	40 (19.9)	58 (24.2)
Menopause > 50 yeras	42 (20.9)	42 (17.5)
Median (pvalue>0.05)	50	49
Occupation	n=253	n=249
Housekeeper	184 (72.7)	177 (71.1)
Official	32 (12.6)	38 (15.3)
Mercantile	20 (8.0)	13 (5.2)
Student	1 (0.4)	1 (0.4)
Others	16 (6.3)	20 (8.0)

Table 4: Mutually-adjusted odds ratios (OR) for breast cancer associated with reproductive factors, by menopausal status and only in parous women

	Pre-menopausal		Post-menopausal	
	Ca/Co 113/136	OR [95% CI]	Ca/Co 102/104	OR [95% CI]
Age at diagnosis	40 40		55 56	
Age at first menarche	84/123		68/100	
≤ 14	36 76	1.00	40 54	1.00
>14	48 47	2.02 [1.08-3.78]	28 46	0.61 [0.29-1.29]
Age at first childbirth	96/130		80/102	
≤20	67 88	1.00	64 79	1.00
>20	29 42	0.41 [0.18-0.89]	16 23	0.87 [0.36-2.12]
Median (<i>pvalue>0.05</i>)	19 18		18 18	
Parity	110/135		98/104	
1-4	53 48	1.00	37 25	1.00
5-9	52 76	0.51 [0.25-1.02]	36 45	0.48 [0.20-1.14]
10+	5 11	0.57 [0.13-2.36]	25 34	0.38 [0.14-1.01]
Median	5 5		6 8	
<i>Post-menopausal pvalue <0.05</i>				
Trend test-p	>0.05		<0.05	
Breastfeeding	106/125		94/102	
Maternal	66 95	1.00	70 78	1.00
Mixte	40 30	2.07 [1.05-4.10]	24 24	1.54 [0.67-3.49]
Breastfeed duration	65/94		69/78	
≤ 2	57 87	1.00	63 64	1.00
>2	8 7	0.97 [0.24-3.92]	6 14	0.49 [0.10-2.55]
Trend test-p	>0.05		<0.05	

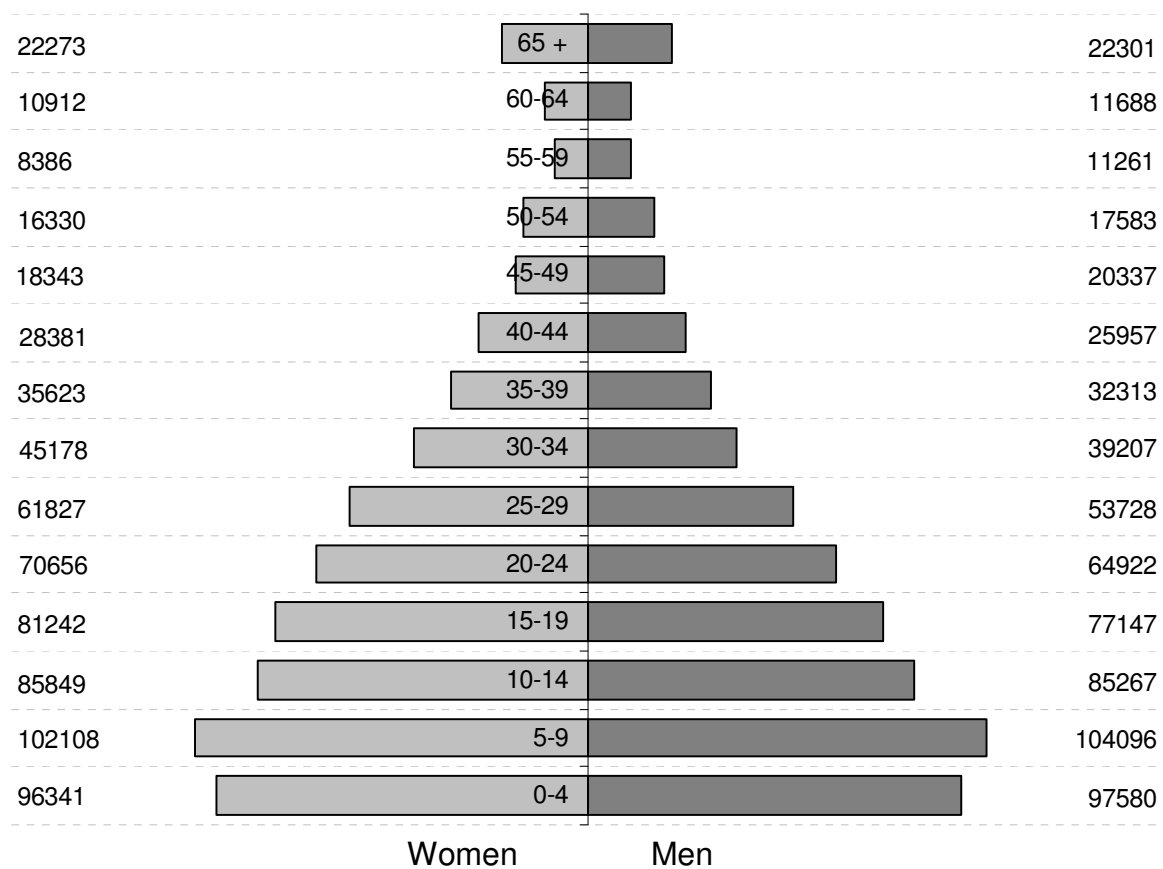
OR (Odds Ratio) mutually adjusted for all variables in the table

Figure 1a: Age Pyramid for Bamako-Mali. 2008



Source : "Perspectives de la population résidente au Mali (1999-2004). Bureau central de recensement. février 2003"

Figure 1b: Pyramid of age of The Gambia, 2003



Source: Gambia 2003 national census

Figure 2: Base of diagnosis and source of information of breast cancer in Bamako-Mali over two periods

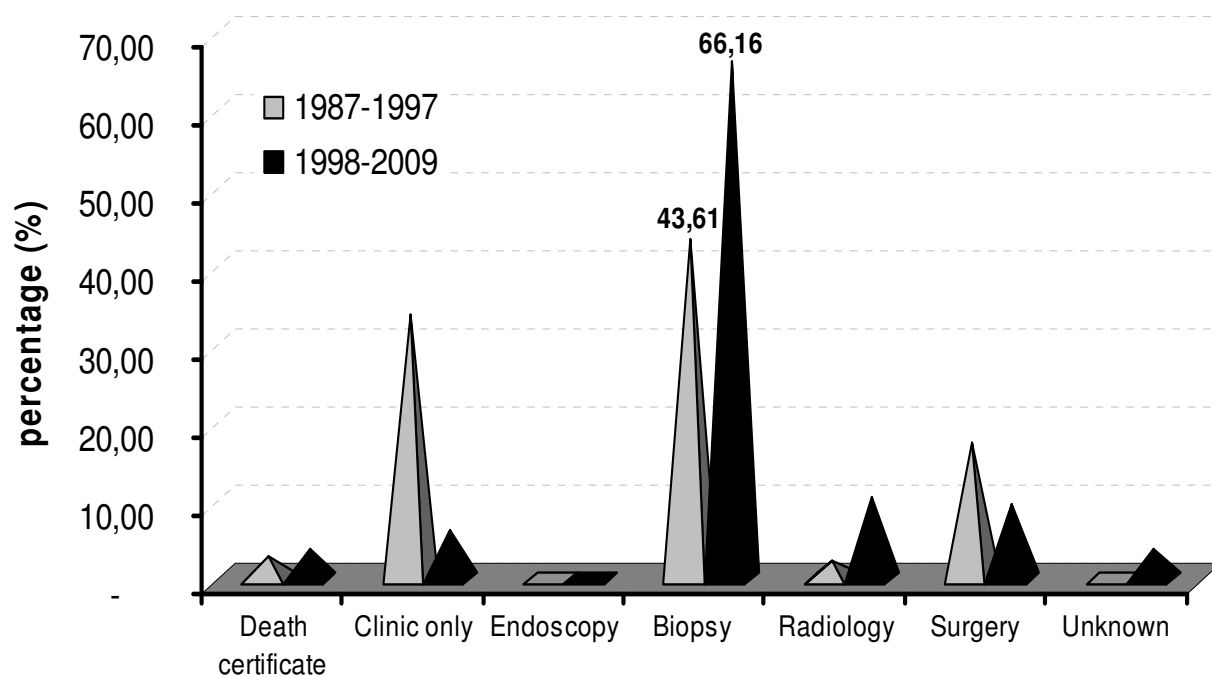


Figure 3a: Expected number of breast cancer in a world-standard population of 100,000 women, based on observed age-specific incidence rates over two periods in Bamako-Mali

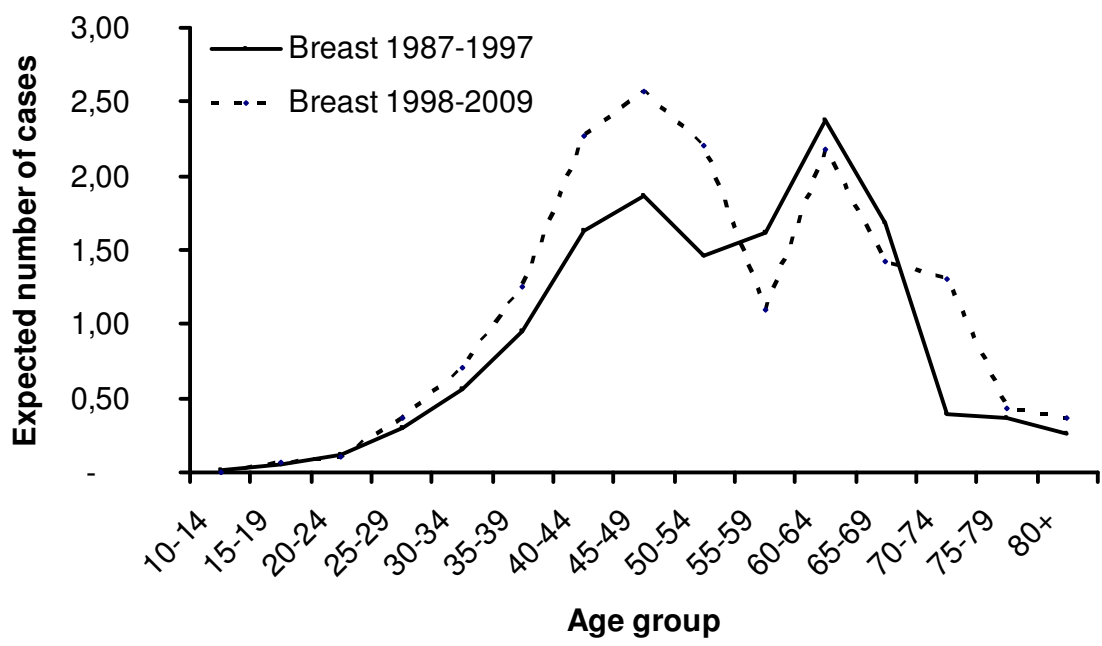
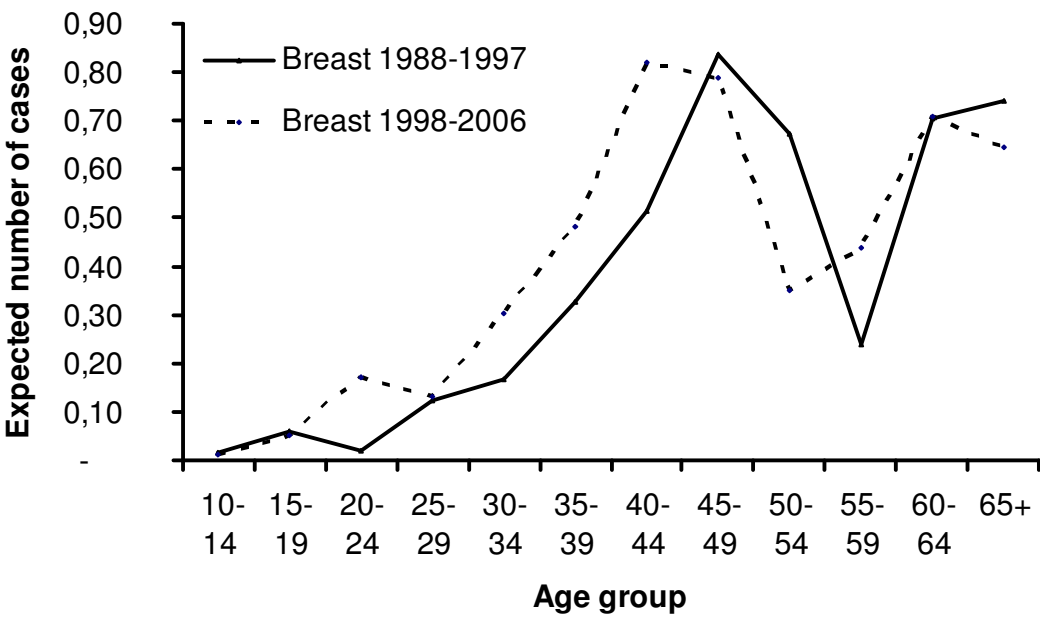


Figure 3b: Expected number of breast cancer in a world-standard population of 100,000 women, based on observed age-specific incidence rates over two periods in The Gambia



Supplementary figures

Figure 1: Expected number of Stomach cancer in a world-standard population of 100,000 women, based on observed age-specific incidence rates over two periods in Bamako-Mali



Supplementary Tables

Table 1: Number of cases of stomach and breast cancers among women of Bamako-Mali over two periods

	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80+	TOTAL
<i>Stomach</i>																
1987-1997	0	3	3	5	15	16	23	24	29	32	33	20	9	5	9	226
1998-2009	0	0	2	5	18	21	24	33	43	44	41	39	40	11	9	330
<i>Breast</i>																
1987-1997	1	3	6	13	25	33	41	33	25	23	30	17	5	5	4	264
1998-2009	0	7	10	27	57	77	101	85	70	29	50	27	30	10	8	588

3.2. Cancer du foie

3.2.1. Cancer du foie en Gambie

Augmentation du taux d'incidence du cancer du foie chez les femmes de la Gambie, Afrique de l'Ouest : analyse de 19 années d'enregistrement de cancer basé sur la population (1988-2006)

Contexte :

Le carcinome hépatocellulaire est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde avec 80% des cas survenant dans les pays en voie de développement. Selon la zone géographique, le rapport homme/femme varie entre 4:2 et 2:1 en faveur des hommes. Bien que cette disparité homme/femme ne soit pas bien comprise, certaines hypothèses ont été émises. Il s'agit entre autre d'une consommation plus élevée d'alcool et de tabac chez les hommes, de leur concentration élevée en fer hépatique, de leur risque plus élevé d'infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C par rapport aux femmes. Néanmoins, contrairement aux pays occidentaux la consommation d'alcool et de tabac est relativement faible en Afrique où le ratio homme femme du cancer du foie est de l'ordre de 3,18:1. Les facteurs de risque bien établis dans cette partie du monde sont l'infection par les virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, et l'exposition à l'aflatoxine B1. La Gambie est le plus petit pays d'Afrique. Son registre de cancer a été créé en 1986 dans le cadre de l'étude d'intervention sur l'hépatite initiée par le CIRC et le « Medical Research Council » (MRC). Celui-ci est basé sur la population et est le seul registre d'Afrique à avoir une couverture nationale. Sa population comporte une douzaine d'ethnies retrouvées également dans les autres pays de la sous-région d'Afrique de l'Ouest. Les cinq principales sont: les Mandinka (42%), les Fula (18%), Les Wollof (16%), les Jola (10%) et les Serrahuleh (9%).

Approche :

Pour cette étude, nous avons utilisé les données du registre de cancer de la Gambie allant de 1988 à 2006 et arbitrairement divisé en deux sous-périodes ; 1988-1997 (période ancienne) et 1998-2006 (période récente) avec pour but, de comparer les

évolutions temporelles des taux d'incidence en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnicité (cette dernière sur la période récente uniquement).

Résultats :

D'une période à l'autre, le ratio homme/femme a baissé de 33%. Il est passé de 3,28:1 (95% CI [2,93-3,65]) pour la période ancienne à 2,2:1 (95% CI [1,99-2,43]) pour la période récente. En effet sur les deux périodes, chez les hommes, le taux standardisé sur l'âge (TSA) est passé de 38,36 à 32,84 (ratio des taux d'incidence : 0,86 (95% CI [0,79-0,93])) pendant que chez les femmes il est passé de 11,71 à 14,90 (ratio des taux d'incidence : 1,27 (95% CI [1,12-1,45])) de la période ancienne à la période récente respectivement. Ainsi, pendant que l'incidence du cancer du foie baissait chez l'homme, elle augmentait chez les femmes. Ce phénomène est visible sur les courbes cumulatives où on note une nette augmentation chez les femmes et une baisse chez les hommes (Figure 24 a, b). Au cours des 19 années de cette analyse, ces femmes ont présenté un pourcentage annuel de croissance de 3,01% (pvalue =0,02) contre 0,02 pour les hommes (pvalue =0,98). En ce qui concerne les différences ethniques, comparativement aux Mandinka 42% de la population notre groupe de référence, les Fula (18% de la population gambienne) et Wollof (16% de la population gambienne) ont eu les risques les plus élevés de développer un cancer du foie. Ils étaient respectivement de 2,15 (95% CI [1,83-2,53]) et 1,78 (95% CI [1,50-2,10]) chez les hommes contre 1,94 (95% CI [1,51-2,48]) et 1,80 (95% CI [1,38-2,35]) chez les femmes. Après avoir ajusté ces taux sur le lieu de résidence, les Wollof ont présenté le risque le plus élevé et ceci dans les deux sexes.

Conclusions :

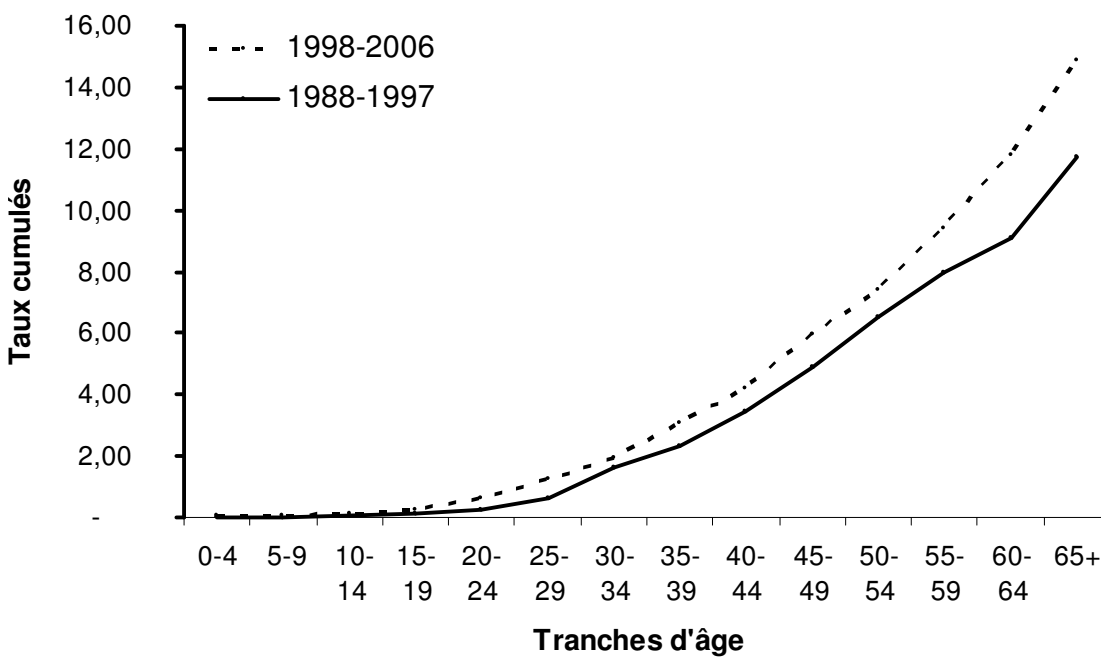
Nos observations basées sur environ deux décennies d'enregistrement des cancers dans la population gambienne démontrent une augmentation spécifique du taux d'incidence du cancer du foie chez les femmes de Gambie. Les causes de cette augmentation ne sont pas connues. Outre une possible amélioration de la détection chez les femmes, cette augmentation pourrait résulter de changement de style de vie affectant le métabolisme ou d'une exposition accrue aux virus de l'hépatite B ou C. La nature exacte de ces changements reste à documenter. Le rôle des facteurs captés par la variable «ethnicité » reste à définir.

Figure 24: Courbes comparatives de l'évolution du cancer du foie en fonction de l'âge sur deux périodes de 10 ans (1988-1997) et 9 ans (1998-2006) en Gambie. a) hommes; b) femmes

a)



b)



Increase in Female Liver Cancer in The Gambia, West Africa: Evidence from 19 Years of Population-Based Cancer Registration (1988–2006)

Dominique Sighoko^{1,2}, Maria Paula Curado¹, Denis Bourgeois², Maimuna Mendy³, Pierre Hainaut^{1*}, Ebrima Bah^{1,4}

¹ International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, ² Faculté d'Odontologie, Méthodes et Algorithmes pour l'Aide à la Décision, Lyon, France, ³ Medical Research Council, Fajara, The Gambia, ⁴ Gambia Hepatitis Intervention Study, Fajara, The Gambia

Abstract

Background: Hepatocellular Carcinoma (HCC) is a common malignancy worldwide with a high burden in West Africa. Male to female ratios show consistent bias toward males, the biological bases and variations of which are not well understood. We have used data from the Gambian National Cancer Registry to compare trends in incidence of HCC in both genders.

Methods and Findings: Two periods were compared, 1988–1997 (early) and 1998–2006 (recent). In addition, the regression program joinpoint was used to assess trends over 19 years. Differences with self-reported ethnicity were assessed for the recent period using population data from 2003 census. Male to female ratio showed a significant decrease between the two periods from 3.28:1 (95% CI, [2.93–3.65]) to 2.2:1 (95% CI, [1.99–2.43]). Although rates in males were relatively stable (38.36 and 32.84 for, respectively, early and recent periods), they increased from 11.71 to 14.9 in females with a significant Annual Percentage Change of 3.01 [0.3–5.8] over 19 years and an increase in number of cases of 80.28% (compared to 26% in males). Significant variations in HCC risk, but not in gender ratio were observed in relation with ethnicity.

Conclusion: This analysis of the only national, population-based cancer registry in West Africa shows a significant increase in HCC in females over recent years. This increase may be the consequence of major changes in lifestyle or viral risk factors, in particular obesity and hepatitis C, which have both been documented to increase in West Africa during recent years.

Citation: Sighoko D, Curado MP, Bourgeois D, Mendy M, Hainaut P, et al. (2011) Increase in Female Liver Cancer in The Gambia, West Africa: Evidence from 19 Years of Population-Based Cancer Registration (1988–2006). PLoS ONE 6(4): e18415. doi:10.1371/journal.pone.0018415

Editor: John E. Tavis, Saint Louis University, United States of America

Received: November 10, 2010; **Accepted:** March 3, 2011; **Published:** April 7, 2011

Copyright: © 2011 Sighoko et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by the International Agency for Research on Cancer. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: hainaut@iarc.fr

Introduction

The Gambia is the smallest country of continental Africa and its population comprises diverse different ethnic groups also present in other countries of West Africa. It is the only African country with population-based, nationwide cancer registration (The Gambia National Cancer Registry). The Gambia National Cancer Registry was established in 1986 in the framework of the Gambia Hepatitis Intervention Study (GHIS) to provide data on the incidence of all cancers, with particular emphasis on liver cancer, the end-point of GHIS. The GHIS is a collaborative project between the Government of The Gambia, the International Agency for Research on Cancer, and the Medical Research Council of the United Kingdom. Its aim is to evaluate the protective effectiveness of hepatitis B vaccination in childhood against chronic liver disease, namely cirrhosis and primary liver cancer, in adulthood [1]. Worldwide, liver cancer is the sixth most common cancer estimated for the year 2002, with over 80% of all cases occurring in low resource and emerging countries [2]. The male to female ratio shows a consistent bias toward males, varying between 4:1 and 2:1, depending upon geographic area [3].

Although this male to female discrepancy is not completely understood, several explanations have been proposed such as the impact of alcohol consumption, cigarette smoking, higher levels of hepatic iron, higher risk of infection by Hepatitis B Virus or Hepatitis C Virus in men as compared to women and differential effects of androgens on the proliferation of hepatocellular carcinoma cells [3,4]. In West Africa and in The Gambia in particular, liver cancer (hepatocellular carcinoma) is by far the most common cancer among men and the second among women (after cervix cancer) with a male to female ratio of about 3.18:1 [5,6]. In contrast to western countries, alcohol consumption and cigarette smoking are negligible risk factors in The Gambia [7–9]. Well-known risk factors for hepatocellular carcinoma in this region are exposure to dietary aflatoxin combined to chronic Hepatitis B Virus and/or Hepatitis C Virus infection. Data from a case-control study indicate that the prevalence of chronic hepatitis carriage in healthy adults in The Gambia is 15.6% for Hepatitis B Virus and 2.7% for Hepatitis C Virus [10]. In this study, we have used data from the Gambia National Cancer Registry to assess the variations in liver cancer incidence in relation with age, gender, and ethnicity, three variables registered in the Gambia National

Cancer Registry. We have performed this analysis over two periods, 1988–1997 and 1998–2006.

Results

Liver cancer incidence

Over the past 19 years (1988–2006) the Gambia National Cancer Registry recorded a total of 2975 cases of liver cancer, including 2179 in males and 796 in females. Incidence data over the first 10 years of registration (1988–1997) have been previously reported [6]. Recent data (1998–2006) confirmed these earlier observations. Overall, cancer incidences were very low in both genders. Liver cancer was the most frequent cancer, representing 62% of all cancer cases among men recorded in the Gambia National Cancer Registry, with an Age standardized rate (ASR) of 32.84 (95% CI, [30.97–34.70]) per 10⁵ person-years. In women, it represented 28% of all cancers, with an ASR of 14.90 (95% CI, [13.62–16.17]) per 10⁵ person-years, and ranking second most common cancer after cervix cancer (15.45 (95% CI, [14.18–16.66]) per 10⁵ person-years) (Table 1). The main basis for diagnosis was clinical observation. Only a minority of cases was assessed by ultrasonography (40% of cases for the recent period) and levels of alpha foetoprotein (>100 ng/ml; measured on average in 33% for women and 42% for men) (Table S1). Histopathological confirmation of diagnosis was not available due to ethical and clinical restrictions on obtaining liver biopsies from patients with advanced liver cancer. HBsAg status was known for less than 30% of the patients among which 54.2% and 36.6% were positive for HBsAg among men and women respectively. The mean age at diagnosis was 46 years for women and 45 years for men.

Liver cancer trends

The liver cancer burden curves by age group showed a progressive increase with age in both men and women. Nevertheless, compared to men, the increase in incidence rates

was slower and more progressive among women, who showed rates on average 2 fold lower compared to men (Figure 1). Comparing the early period (1988–1997) to the recent one (1998–2006), the male to female ratio showed a decrease of 33%, from 3.28:1 (95% CI, [2.93–3.65]) to 2.2:1 (95% CI, [1.99–2.43]) respectively. Indeed, from the period 1988–1997 to 1998–2006, the ASR among men has slightly decreased from 38.36 to 32.84 (ASR ratio 0.86 95% CI, [0.79–0.93]), while among women, it has increased from 11.71 to 14.90 for the early and recent period respectively (ASR ratio 1.27 95% CI, [1.12–1.45]) (Table 2).

The cumulative curves by age group for men and women (Figures 2, 3), comparing the rate by age group for the two periods (recent to early) showed a small decrease of rate among men in particular after the age group 30–34 while among women, there was a clear increase of rate in all age groups. When comparing each year of the two periods (Figures S1, S2), the incidence rates for men were relatively stable with a decrease in years 2000–2005 and a modest increase in 2006. In contrast, the cumulative rates for women showed an increase in rates for all years of the recent period. However, the lowest increase was observed for years 2001–2003, concordant with the decrease observed in men. This effect might reflect a change in liver cancer detection strategies that resulted in under ascertainment of liver cancers, principally in older age groups, in the years 2001–2005, and which was corrected in more recent years. This effect is obvious in males, but is less visible in females, in whom it is largely compensated by an increase in all age groups. Using joinpoint regression program over the past 19 years (1988–2006), the slope for men presented a non-significant annual percentage change (APC) of 0.02 [−1.8; 1.9] (Pvalue = 0.980). The apparent discrepancy between this joinpoint analysis and the modest decrease shown in Table 2 and Figure 2a may be explained by the rather wide dispersion of annual data points. In contrast, among women, the joinpoint regression shows a significant APC of 3.01 [0.3; 5.8] (P value = 0.028) (Figures S3, S4).

Table 1. Most common cancers in The Gambia for the period 1998–2006.

Site	Men			Women		
	Total Number of cases	ASR (w) per 100000	% of all cancers	Total number	ASR (w) per 100000	% of all cancers
Oesophagus	17	0,55	0,87	14	0,51	0,76
Stomach	48	1,58	2,45	17	0,59	0,92
Colorectal, Anus	40	1,17	2,04	28	0,93	1,51
Liver	1215	32,84	61,99	512	14,90	27,69
Pancreas	22	0,73	1,12	13	0,51	0,70
Trachea, bronchus and lung	71	2,46	3,62	10	0,39	0,54
Kaposi sarcoma	21	0,51	1,07	9	0,20	0,49
Soft tissues	25	0,60	1,28	32	0,94	1,73
Breast	11	0,35	0,56	215	5,82	11,63
Cervix	-	-	-	545	15,45	29,48
Corpus uteri	-	-	-	31	0,92	1,68
Ovary	-	-	-	36	0,97	1,95
Prostate	95	3,46	4,85	-	-	-
Bladder	29	0,91	1,48	8	0,21	0,43
Thyroid	11	0,25	0,56	36	0,90	1,95
Non-Hodgkin lymphoma	88	1,42	4,49	67	1,29	3,62

doi:10.1371/journal.pone.0018415.t001

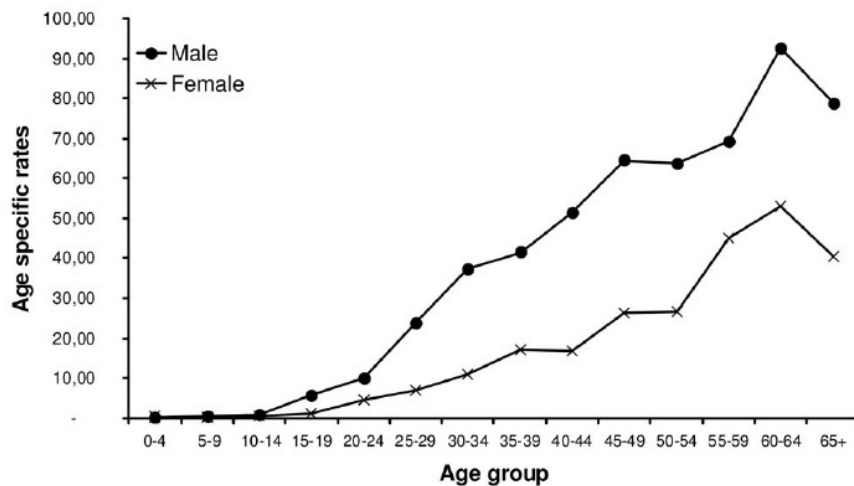


Figure 1. Liver cancer incidence rates per 100000 Gambians by 5-years age groups. Data from the Gambia National Cancer Registry, 1998–2006.

doi:10.1371/journal.pone.0018415.g001

Differences according to ethnic groups

There were significant differences among ethnic groups in the relative risk of liver cancer for the period 1998–2006. Considering the Mandinka (most numerous group) as reference, the Fula and Wolof had respectively a significantly higher risk of 2.15 (95% CI, [1.83–2.53]) and 1.78 (95% CI, [1.50–2.10]) in men. In contrast, the Serrahuleh had a lower significant risk (0.61, 95% CI, [0.44–0.84]). Among women, the Fula and Wolof had a significant higher risk of 1.94 (95% CI, [1.51–2.48]) and 1.80 (95% CI, [1.38–2.35]) as compared to the Mandinka (Table 3). After adjustment for district of residence, the Wolof presented the highest significant risk in both genders (1.55 (95% CI, [1.31–1.84]), and 1.37 (95% CI, [1.05–1.79]) in male and female respectively, as compared to Mandinka. In Fula, a significantly increased risk of 1.40 (95% CI, [1.20–1.65]) was observed in males, whereas it was only slightly and non-significantly increased in females (1.22 (95% CI, [0.95–1.79]) (Table 3). Table S2 shows unadjusted rate ratios in relation with division of residence and the proportion of different ethnic groups in the population of each division, respectively.

Discussion

Despite the fact that liver cancer is the main form of cancer in West Africa, there is little information available on its variations with age, time, gender and ethnicity. The Gambian National Cancer Registry has collected structured, nationwide information

on liver cancer since 1986. One of the limitations of the data collected by the registry is the paucity of diagnostic information, with only about 40% of the cases assessed by liver ultrasonography. However, the diagnosis of liver cancer is unlikely to be strongly biased by other, space-filling liver lesions. A recent study of 323 clinically assessed cases from The Gambia showed that over 90% of the cases presented with very advanced liver cancer, 45% of them having tumors with a diameter over 10 cm. More than two-third had multiple lesions and 41% had lesions in both liver lobes. The main clinical features were hepatomegaly (92%), abdominal pain (94%) and weight loss (94%). This triad was present in 74% of the patients and the median duration of reported symptoms prior to HCC diagnosis was 8 weeks [11]. Furthermore, only 67% of the cases showed evidence of cirrhosis at the time of HCC diagnosis. A morphological study of 35 liver biopsies obtained in the course of a case-control study confirmed HCC in 29 (83.3%) of patients having been diagnosed only on the basis of clinical criteria. The 6 excluded cases were 1 liver hemangioma and 5 liver metastases of unspecified primary tumors. The specificity increased to 95% using the combination of clinical assessment, a-fetoprotein levels and ultrasonography [12]. Of note, cases of liver metastases of identified primary tumors were excluded from the present analysis.

Analysis of liver cancer incidence data over two time periods of registration (1988–1997 and 1998–2006) has allowed us to draw two main observations. First, between the two periods, there has been a decrease in male to female ratio (from 3.28 to 2.20, –33%), and this decrease is essentially attributable to an increase in females in all age

Table 2. Comparison of the ASRs evolution by gender for the period 1988–1997 and 1998–2006.

	1988–1997			1998–2006			Evolution		
	Cases	ASRs	95% Cis	Cases	ASRs	95% Cis	Cases	ASR Ratio	95% Cis
Male	964	38.36	36.16–40.56	1215	32.84	30.97–34.71	26.04%	0.86	0.79–0.93
Female	284	11.71	10.57–12.85	512	14.9	13.63–16.17	80.28%	1.27	1.12–1.45
M/F Ratio		3.28	2.93–3.65		2.2	1.99–2.43	–33% ¹		

¹ Male to female (M/F) ratio evolution

doi:10.1371/journal.pone.0018415.t002

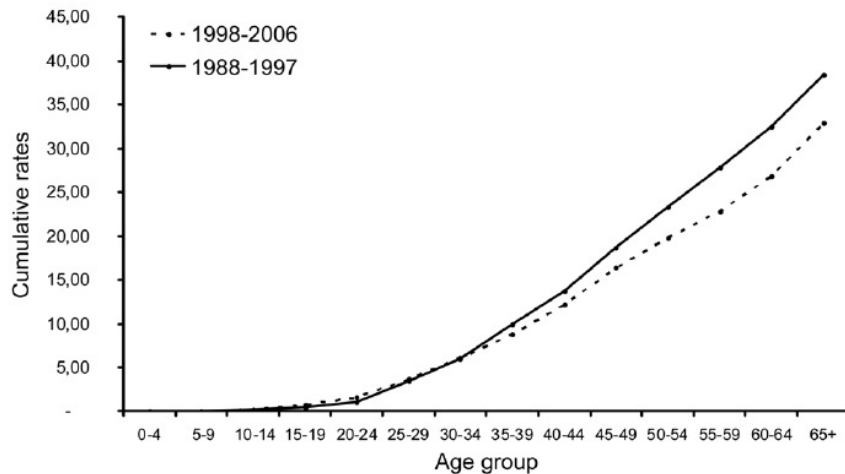


Figure 2. Male comparative liver cancer trends over two periods of 10 (1988–1997) and 9 (1998–2006) years, by age group.
doi:10.1371/journal.pone.0018415.g002

groups. A modest decrease between the two registration periods is also noted in men aged over 30 years. However, in contrast with women, the decrease in men is no longer apparent in a regression analysis that takes into account each year's data over the two periods. Thus, it rates in men should be considered as relatively stable over the period covered by this study. In our analyses, there was no apparent decrease in liver cancer rates in young subjects despite the initiation of a vaccination program in 1986 (GHIS). It should be noted that the introduction of vaccination in The Gambia was performed in a stepwise manner during years 1986 to 1990, so that only half of the subjects born during that period actually received HB vaccine. Thus, the results presented here cannot be interpreted as revealing an absence of effect of vaccination in the younger age group (15–19 years). A recent review of the GHIS has shown that a significant effect of vaccination may not be measurable before 2017 [1].

A significant decrease over time in male to female ratio for liver cancer has been observed in the Uganda (Kyadondo) cancer

registry. In this area, the ASR of liver cancer for men is 8.7 per 10^5 person-years and 5.8 for women (ranking 4th and 8th among men and women respectively) [13]. Comparison between the periods 1960–1980 and 1991–2005 showed that liver cancer incidence (ASR) was quite stable or even slightly decreased among men, but increased by over 50% among women, with a change in male to female ratio from 2.32 to 1.30 [14]. Thus, our observations in The Gambia may correspond to a phenomenon which may also occur in other Sub-Saharan African countries.

Several explanations may be proposed. First, it is possible that female liver cancer has been systematically under-detected and underestimated over earlier cancer registration periods, and that the increase in the recent period (1998–2006) may primarily reflect improved registration in women. It should be noted, however, that no comparable change has been observed for other female cancers (breast and cervix cancer in particular [5]), hence it is unclear why there should be a registration bias only for liver cancer. A second explanation may be changes in the prevalence of liver cancer risk

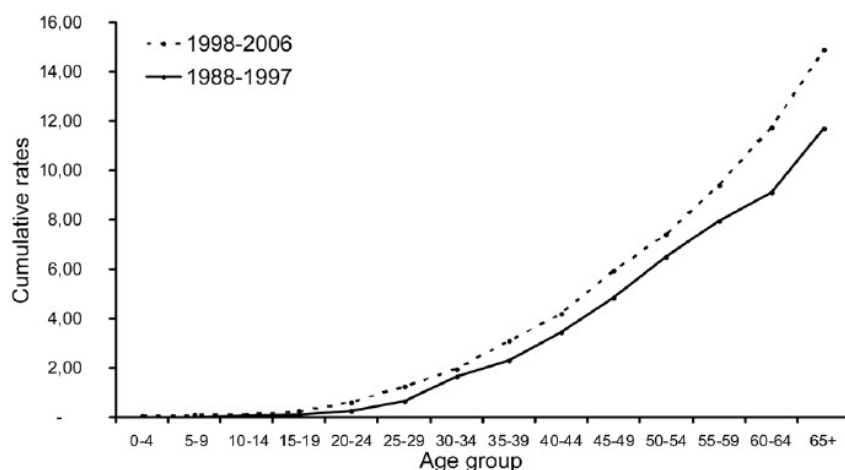


Figure 3. Female comparative liver cancer trends over two periods of 10 (1988–1997) and 9 (1998–2006) years, by age group.
doi:10.1371/journal.pone.0018415.g003

Table 3. Male and female liver cancer by ethnic groups in The Gambia 1998–2006.

Site	Ethnic groups	% in the population	Crude		Adjusted to district of residence	
			Rate Ratio	CI 95%	Rate Ratio	CI 95%
Male liver cancer						
	Mandinka	42	(reference category)	-	(reference category)	-
	Fula	18	2.15	1.83–2.53	1.40	1.20–1.65
	Wolof	16	1.78	1.50–2.10	1.55	1.31–1.84
	Jola	10	1.10	0.87–1.40	0.91	0.71–1.15
	Serrahuleh	9	0.61	0.44–0.84	0.73	0.53–1.01
Female liver cancer						
	Mandinka	42	(reference category)	-	(reference category)	-
	Fula	18	1.94	1.51–2.48	1.22	0.95–1.56
	Wolof	16	1.80	1.38–2.35	1.37	1.05–1.79
	Jola	10	1.29	0.90–1.86	1.19	0.83–1.73
	Serrahuleh	9	1.20	0.80–1.81	0.73	0.49–1.11

doi:10.1371/journal.pone.0018415.t003

factors and in their contribution to liver cancer burden in each gender. Three main factors may be considered: chronic infection by hepatitis B virus (Hepatitis B Virus), infection by hepatitis C virus (Hepatitis C Virus) and metabolic conditions associated with obesity and/or diabetes type 2.

Case control studies have shown that much of the imbalance in liver cancer incidence between men and women may be attributable to Hepatitis B Virus. In a study performed between 1997 and 2001, [10] the prevalence of chronic Hepatitis B Virus carriage was of 18% in men and 10% in women ($p=0.05$) with a risk of liver cancer 2.6 (95% CI, [1.5–4.6]) fold higher in men than in women. In contrast, the prevalence of chronic Hepatitis C Virus infection was similar in both genders (2.6% in males and 3.6% in females, $p=0.57$). Among liver cancer patients, 32% of women were Hepatitis C Virus positive, as compared to 16% of men ($p=0.03$). Thus, the decrease in male to female ratio may be suggestive of an increasing impact of Hepatitis C Virus as cause of liver cancer. The possibility that Hepatitis C Virus may contribute to the increasing burden of female liver cancer deserves further investigation.

The other factor that may account for the observed increase in incidence of liver cancer in female is an increase in the prevalence of metabolic disorders associated with obesity, physical inactivity and/or diabetes type 2. Recent meta-analyses have found that in West Africa, women were more likely to be obese than men (odds ratio 3.16 95% CI, [2.51–3.98] and 4.79 (95% CI, [3.30–6.95]) in urban and rural areas, respectively [15]. Time trend analyses indicated that the prevalence of obesity in urban West Africa had more than doubled (114%) over 15 years, accounted for almost entirely in women [15]. Although data are limited, differences in overweight and obesity by gender and age have been observed in The Gambia. Among subjects aged 35–50 years (the age group with high rates of liver cancer), women were more likely to be overweight or obese as compared to men (34% versus 6%, and 50% versus 6%, respectively) [16]. Cumulative time trends analyses suggested an increase in the prevalence of diabetes among adults in urban West Africa, from approximately 3% to 4% in the past 10 years, with similar prevalence and trends in males and females [17]. A recent meta-analysis of 11 cohort studies including cohorts from Western Europe, US and Korea has shown a substantial association between excess bodyweight and increased

risk of liver cancer. In this meta-analysis, compared with persons of normal weight, the relative risk of liver cancer was 1.89 (95% CI: 1.51–2.36) for those who were obese [18]. Although there is currently no data on West African populations, it is plausible that overweight may also contribute to the increased burden of liver cancer in Gambian females. These associations need to be further tested in case-control and cohort studies.

Our results report a significant association between the risk of liver cancer and ethnicity. A recent genome-wide association analysis of malaria in The Gambia demonstrated that self-reported ethnicity correlates with genetically defined subpopulations [19,20]. Our analyses show that Fula (18% of the population) and Wolof had a significantly higher risk of liver cancer than Mandinka (42% of the population). This association was previously reported in a case-control study in The Gambia [10]. Two studies conducted on Gambian children reported that blood levels of aflatoxin-albumin adducts were slightly higher in Fula and Wolof than Mandinka [21,22]; suggesting that these groups may have a higher sensitivity to aflatoxin due to genetic polymorphisms in enzymes involved in aflatoxin metabolism, and detoxification. In a case-control study, Fula were found to have a significantly higher prevalence than Mandinka in the Gly399 allele of *XRCC1*, an enzyme involved in excision repair of aflatoxin-DNA adducts [23]. These observations suggest that the higher risk observed in selected groups may be due to genetic susceptibility, although differences in lifestyle may also play an important role, in particular among rural populations.

In conclusion, our study based on almost two decades of population-based cancer registration in The Gambia identifies a significant trend in increase of hepatocellular carcinoma among females, with a significant reduction of the male to female ratio. This observation may be the consequence of changes in lifestyle or viral risk factors and suggest that recent increase in the prevalence of obesity among women deserves further attention in hepatocellular carcinoma prevention strategies.

Methods

Liver cancer case definition

The case definition for HepatoCellular Carcinoma (HCC) is based on a combination of a compatible clinical assessment,

a-foetoprotein testing (levels ≥ 100 ng/ml) and positive ultrasonography findings. This definition was assessed against histopathology using a limited number of good quality biopsies obtained in the course of a case-control study (Szymanska et al., 2003) and showed a specificity of over 95% for HCC. Clinical assessment alone showed a specificity over 80%.

Cancer incidence data

Methods and procedures of data collection of the Gambia National Cancer Registry have been described previously [6]. Data are centralized at the GHIS office in Fajara, verified, and managed using the CanReg 4.0 software [24] (<http://www.iacr.com.fr/>) and ICD-O-3 (international classification of disease for oncology third edition) for cancer coding. Computerized and verified data in the Gambia National Cancer Registry was available until the years 2006. The first two years of cancer registration (1986 and 1987) were excluded since it was clear that case finding was incomplete for these two years. The rest of the available years of cancer registration activity (1988–2006) were arbitrarily divided into two periods of 9 and 10 years, respectively (1988–1997 and 1998–2006). Incidence rates for the more recent period (1998 to 2006) were assessed by gender, age group, years and ethnicity using the person-years estimates from three nationwide censuses carried out in 1983, 1993 and 2003. Population age structure of these censuses were linearly interpolated for period from 1988 to 1992, 1994 to 2002, and extrapolated for period from 2004 to 2006. Because of the lack of information concerning ethnicity in the censuses 1983 and 1993, ethnic variation analysis was restricted to the recent period (1998–2006).

Information on ethnicity

The Gambia population includes about a dozen distinct ethnic groups, all of which are also present in other countries of West Africa [25]. Information on ethnicity was self-reported at diagnosis (each subject identifying him/herself based on the language and culture of biological parents) or was obtained during a structured interview by Gambia National Cancer Registry clerks who are fluent in the language of each major ethnic group. This information was complete at 87% for men and 86% for women. Although the variable “ethnicity” captures different sources of variations including lifestyle, cultural, geographic and possible genetic factors, a recent genome-wide association analysis of malaria in the Gambia demonstrated that self-reported ethnicity correlates with genetically defined subpopulations [26].

Population distributions for the 5 main ethnic groups was based on the 2003 census in which the Mandinka, Fula, Wolof, Jola and Serrahuleh represented 42%, 18%, 16%, 10% and 9% of the total population respectively (<http://www.accessgambia.com/information/people-tribes.html>, <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ga.html#People>). In the absence of detailed demographic information, it was assumed that age and sex population structure in each ethnic group was identical to that of the whole population. Of note, in the 2003 census, ethnicity was self-reported.

Statistical analysis

Age standardized incidence rates were obtained by adjusting the incidence rate to the world population by a 5-year age group as described by Boyle and Parkin in the book “enregistrement des cancers principes et methodes” [27]. Joinpoint regression program version 3.3 (<http://srab.cancer.gov/joinpoint/>) was used to assess trends of liver cancer over 19 years (1988–2006). To investigate ethnic variations in incidence rates (1998–2006 period only),

Poisson regression models were fitted with number of cases as the response variable and categorical 5-year age group and ethnic group as explanatory variables. Population size was taken into account in modelling by using it as an offset term in Poisson models. All analyses were carried using R software (3). Ethnic groups have historically distinct geographic distribution in the country as shown in Table S2. Since access to diagnosis may differ between urban and rural areas, residence was considered as a confounding factor. Therefore, incidence rate was adjusted to the place of residence by stratifying the different ethnic group by place of residence grouped in district. The adjusted rate ratio was then obtained by using Mantel and Haenszel’s method as described in the text book “Epidémiologie du cancer principes et méthodes chapter 14” [28]. The Mandinka, who represent the most numerous ethnic group, was used as the reference group.

Supporting Information

Table S1 Liver cancer detail information in The Gambia (data of the cancer registry).
(DOC)

Table S2 Liver cancer crude rates by Gambia Divisions (The Gambia 1998–2006).
(DOC)

Figure S1 Comparative liver cancer trends in males over two periods of 10 (1988–1997) and 9 (1998–2006) years, by period year.
(DOC)

Figure S2 Comparative liver cancer trends in females over two periods of 10 (1988–1997) and 9 (1998–2006) years, by period year.
(DOC)

Figure S3 Males liver cancer trends in the Gambia 1988–2006 0 joinpoint.
(DOC)

Figure S4 Females liver cancer trends in the Gambia 1988–2006 0 joinpoint.
(DOC)

Acknowledgments

We wish to acknowledge the contribution of GHIS support staff, Buba Sanyang (ex-GHIS staff), Lang Dampha (ex-GHIS staff), Ebrima Bojang, Mariatou Rahman, Yahya Marong, Yusupha Bah and Lamin Giana, in the collation of material for this project. Several scientists, clinicians and health workers made the study of cancer incidence in The Gambia feasible: Andrew Hall, Abdoulie Jack, Hazel Inskip and Nick Mainic, Ruggero Montesano, Max Parkin, Omar Sam, Adam Jeng-Barry, Abdoulie Sanneh, Ousman Nyan, Amie Jobarteh, Momodou Lamin Jammeh, S. Sisay and medical staff from Cuba, Nigeria and Egypt. We wish to acknowledge the support of the Chief Executive Officers at Bansang, Buiam and Farafenni hospitals, the Chief Medical Director at the RVTH in Banjul and all Hospital Administrators in The Gambia, who supported the work of the Gambia National Cancer Registry. We express our thanks to Chris Wild, David Forman, Silvia Franchesci and Freddy Bray for expert advice on data analysis and on the manuscript.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: DS PH MPC. Performed the experiments: DS. Analyzed the data: DS MPC PH. Contributed reagents/materials/analysis tools: DS PH MPC DB MM EB PH. Wrote the paper: DS PH MPC. Produced data analyses and wrote the first draft of the manuscript: DS. Head of the GNCR who collated and curated the registration data: EB. Provided supervision to DS: DB. Provided support to

liver cancer ascertainment in The Gambia: MM. Oversaw the statistical analyses: MPC. Project leader; supervised the analysis and oversaw the

writing of the manuscript: PH. Contributed to the final version of the manuscript: DS MPC DB MM PH EB.

References

1. Viviani S, Carrieri P, Bah E, Hall AJ, Kirk GD, et al. (2008) 20 years into the Gambia Hepatitis Intervention Study: assessment of initial hypotheses and prospects for evaluation of protective effectiveness against liver cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 3216–3223.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55: 74–108.
3. (2006) *CANCER Epidemiology and Prevention*. Third ed. New York: Oxford University Press.
4. Jie X, Lang C, Jian Q, Chaoqun L, Dehua Y, et al. (2007) Androgen activates PEG10 to promote carcinogenesis in hepatic cancer cells. *Oncogene* 26: 5741–5751.
5. Sighoko D, Bah E, Hauka J, McCormack VA, Aka EP, et al. (2010) Population-based breast (female) and cervix cancer rates in The Gambia: evidence of ethnicity-related variations. *Int J Cancer* 127: 2248–2256.
6. Bah E, Parkin DM, Hall AJ, Jack AD, Whittle H (2001) Cancer in the Gambia: 1988–97. *Br J Cancer* 84: 1207–1214.
7. Global Youth Tobacco Survey Collaborative Group (2002) Tobacco use among youth: a cross country comparison. *Tob Control* 11: 252–270.
8. Pampel F (2008) Tobacco use in sub-Saharan Africa: estimates from the demographic health surveys. *Soc Sci Med* 66: 1772–1783.
9. WHO (2009) Global Status Report on Alcohol 2004. http://www.who.int/substance_abuse/en/Date accessed: Nov 8 2010.
10. Kirk GD, Lesi OA, Mendy M, Akano AO, Sam O, et al. (2004) The Gambia Liver Cancer Study: Infection with hepatitis B and C and the risk of hepatocellular carcinoma in West Africa. *Hepatology* 39: 211–219.
11. Umoh NJ, Lesi OA, Mendy M, Bah E, Akano A, et al. (2011) Aetiological differences in demographical, clinical and pathological characteristics of hepatocellular carcinoma in The Gambia. *Liver Int* 31: 215–221.
12. Szymanska K, Lesi OA, Kirk GD, Sam O, Taniere P, et al. (2004) Ser-249TP53 mutation in tumour and plasma DNA of hepatocellular carcinoma patients from a high incidence area in the Gambia, West Africa. *Int J Cancer* 110: 374–379.
13. Curado MP, Edwards B, Hain HR, Form H, Ferlay J, et al. (2008) *Cancer Incidence in Five Continents*. Lyon: International Agency for Research on Cancer Vol. IX.
14. Ocamo P, Namboze S, Opio CK, Shiels MS, Wabinga HR, et al. (2009) Trends in the incidence of primary liver cancer in Central Uganda, 1960–1980 and 1991–2005. *Br J Cancer* 100: 799–802.
15. Abubakari AR, Lauder W, Agyemang C, Jones M, Kirk A, et al. (2008) Prevalence and time trends in obesity among adult West African populations: a meta-analysis. *Obes Rev* 9: 297–311.
16. Siervo M, Grey P, Nyan OA, Prentice AM (2006) Urbanization and obesity in The Gambia: a country in the early stages of the demographic transition. *Eur J Clin Nutr* 60: 455–463.
17. Abubakari AR, Lauder W, Jones MC, Kirk A, Agyemang C, et al. (2009) Prevalence and time trends in diabetes and physical inactivity among adult West African populations: the epidemic has arrived. *Public Health* 123: 602–614.
18. Larsson SC, Wolk A (2007) Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 97: 1005–1008.
19. Jallow M, Teo YY, Small KS, Rockett KA, Deloukas P, et al. (2009) Genome-wide and fine-resolution association analysis of malaria in West Africa. *Nat Genet*.
20. de Araujo Souza PS, Maciag PC, Ribeiro KB, Petzl-Erler ML, Franco EL, et al. (2008) Interaction between polymorphisms of the Human Leukocyte Antigen and HPV-16 Variants on the risk of invasive cervical cancer. *BMC Cancer* 8: 246.
21. Wild CP, Fortuin M, Donato F, Whittle HC, Hall AJ, et al. (1993) Aflatoxin, liver enzymes, and hepatitis B virus infection in Gambian children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2: 555–561.
22. Turner PC, Mendy M, Whittle H, Fortuin M, Hall AJ, et al. (2000) Hepatitis B infection and aflatoxin biomarker levels in Gambian children. *Trop Med Int Health* 5: 837–841.
23. Kirk GD, Turner PC, Gong Y, Lesi OA, Mendy M, et al. (2005) Hepatocellular carcinoma and polymorphisms in carcinogen-metabolizing and DNA repair enzymes in a population with aflatoxin exposure and hepatitis B virus endemicity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 373–379.
24. Coleman MP, Bieber CA (1991) CANREG: cancer registration software for microcomputers. *IARC Sci Publ* pp 267–274.
25. JeanSellier (2003) *ATLAS DES PEUPLES D'AFRIQUE*. Paris, France: La Découverte. pp 115–135.
26. Jallow M, Teo YY, Small KS, Rockett KA, Deloukas P, et al. (2009) Genome-wide and fine-resolution association analysis of malaria in West Africa. *Nat Genet*.
27. Jensen OM (1996) *Enregistrement des cancers principes et methodes*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. pp 142–143.
28. Dos Santos Silva I (1999) *Epidémiologie du Cancer: Principes et Méthodes*. Lyon, France: IARC Press. pp 334–339.

3.2.2. Cancer du foie à Bamako-Mali

Baisse de l'incidence du cancer du foie à Bamako-Mali: données de 23 années d'enregistrement de cancer base sur la population (1987-2009)

Contexte :

Dans la sous-région d'Afrique de l'Ouest, le carcinome hépatocellulaire est le cancer le plus fréquent chez les hommes et le troisième chez les femmes. Il est essentiellement causé par une infection chronique par le virus de l'hépatite B et une exposition à la mycotoxine aflatoxine B1. Bien que les registres de cancer opérationnels basés sur la population restent encore rares et se limitent aux registres de cancer de la Gambie et du Mali en Afrique de l'Ouest, l'estimation des taux d'incidence varie entre 32,84 et 48,6 pour 10⁵ personne-années chez les hommes et 14,90 à 15,3 pour 10⁵ personne-années chez les femmes. Les changements récents dans les styles de vie et la prévention contre le cancer du foie par l'introduction de la vaccination contre le VHB amènent à penser que le fardeau du cancer du foie baissera dans les années à venir. Jusqu'à présent deux études seulement ont analysé l'évolution des taux d'incidence du cancer du foie en Afrique subsaharienne, il s'agit de l'Ouganda et de la Gambie. Ces deux études étaient basées sur les données de registres de cancer s'étendant sur plus de 18 ans. Le registre de cancer du Mali a été créé en 1986. Il est basé sur la population et couvre principalement le district de Bamako, capitale du Mali.

Approche :

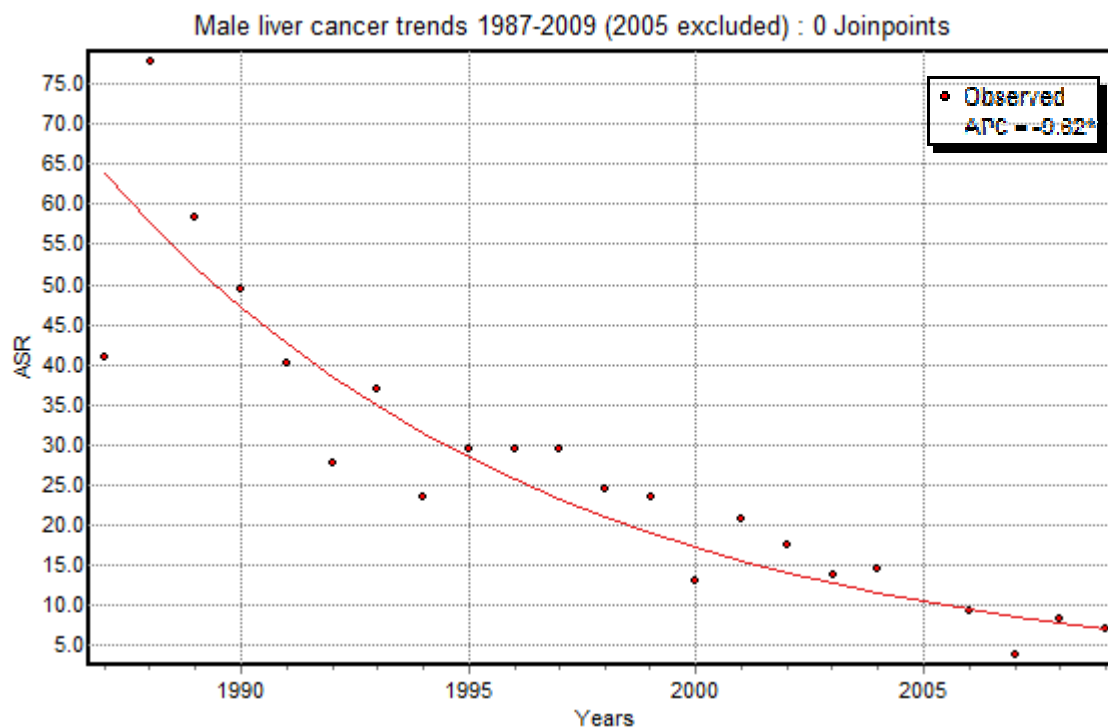
Pour notre étude, nous avons analysé les données sur le cancer du foie du registre de cancer du Mali sur une période de 23 ans divisée arbitrairement en deux sous-périodes : 1987-1997 (période ancienne) et 1998-2009 (période récente). Le but était d'analyser l'évolution des taux d'incidence par âge, année et sexe.

Résultats :

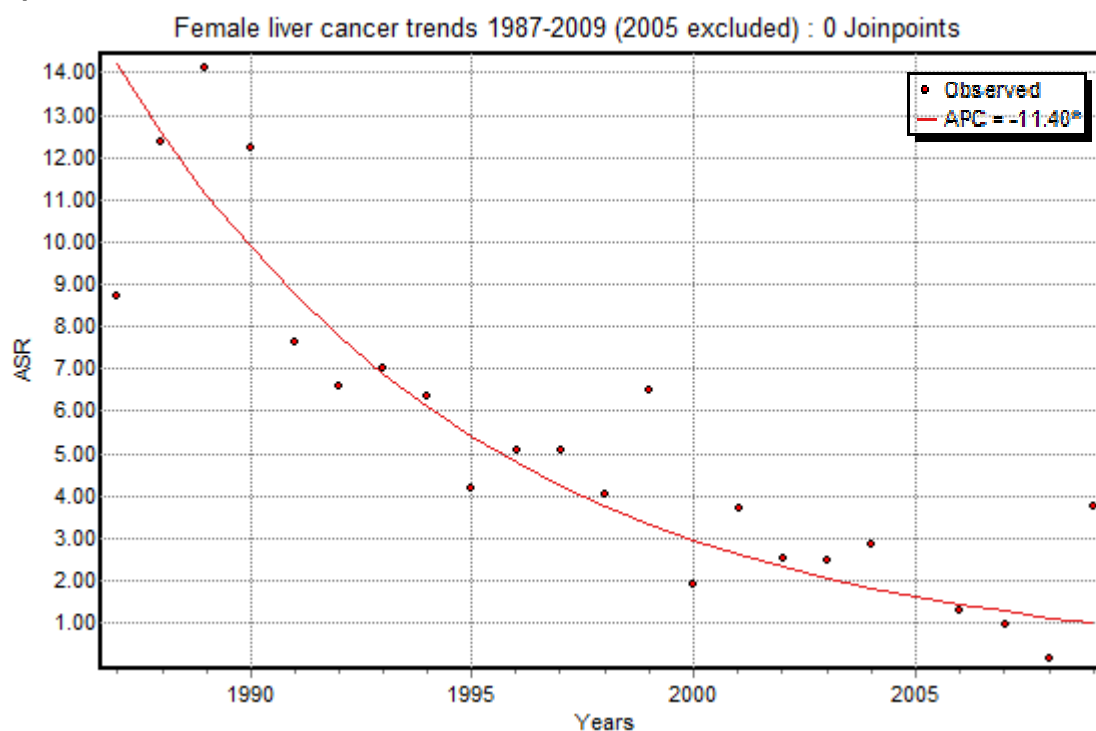
Sur les 23 années de notre étude, 86,39% des cas de cancer du foie étaient des carcinomes hépatocellulaires (87,6% chez les hommes et 83,3% chez les femmes).

Figure 25: Evolution des taux d'incidence (TSA) du cancer du foie sur 22 années d'enregistrement du cancer à Bamako-Mali. a) hommes; b) femmes

a)



b)



* pvalue <0.05

Sur les deux périodes, le cancer du foie a montré une chute remarquable dans son incidence (TSA). Chez les hommes, elle est passée de 37,77 pour la période ancienne

à 12,67 pour 10⁵ personne-années pour la période récente représentant ainsi une baisse de 67% (ratio des taux d'incidence : 0,34 (95% CI [0,30-0,38])) et un pourcentage annuel de croissance de -9,62 (95% CI [-11,3 ; -7,9]) (Figure 25 a). Il est ainsi devenu le deuxième cancer le plus fréquent à Bamako-Mali pour la période récente (1998-2009) après le cancer de l'estomac (TSA : 15,08 pour 10⁵ personne-années) et avant le cancer de la prostate (TSA : 10,59 pour 10⁵ personne-années) (Tableau 3). En ce qui concerne les femmes, le même phénomène a été observé avec une baisse de l'incidence (TSA) de 72% (ratio des taux d'incidence : 0.28 (95% CI [0,23-0,34])). En effet, le taux d'incidence est passé de 16,97 à 4,80 pour 10⁵ personne-années avec un pourcentage annuel de croissance de -11,40 (95% CI [-14,9 ; -7,7]) (Figure 25 b). Le cancer du foie est ainsi devenu le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes après les cancers du col de l'utérus (28,82 pour 10⁵ personnes-années), du sein (16,35 pour 10⁵ personnes-années), et de l'estomac (11,69 pour 10⁵ personnes-années) (Tableau 3). La diminution était observable dans toutes les tranches d'âge, avec toutefois un effet plus marqué chez les sujets jeunes.

Conclusion :

Une telle diminution de l'incidence des cancers du foie n'avait jamais été mise en évidence auparavant en Afrique. Dans d'autres régions à haute incidence du cancer du foie, une diminution de l'incidence a été rapportée en relation avec des changements majeurs du mode de vie et de l'alimentation, notamment dans la région de Qidong en Chine où l'alimentation traditionnelle à base de maïs contaminé par l'aflatoxine a été progressivement remplacée par le riz non contaminé. Notre étude n'a pas permis d'identifier des biais d'enregistrement expliquant cette diminution. D'autre part, nous n'avons pas de données documentant un éventuel changement de la prévalence de l'infection chronique par le VHB. En ce qui concerne l'exposition par l'aflatoxine, une intervention visant à améliorer les récoltes a été initiée au Mali à la fin des années 90. Les données de mesure de l'AFB1 dans les arachides ont documenté une réduction importante de la contamination mais il n'existe pas de données objectives sur les variations d'exposition chez l'Homme. Nos résultats suggèrent que la diminution d'incidence pourrait être due à une conjonction de facteur, parmi lesquels l'amélioration du niveau de vie et la réduction de l'exposition à l'aflatoxine dont les rôles pourraient être prépondérants.

Tableau 3 : Comparaison des taux d'incidence sur deux périodes des quatre cancers les plus fréquents chez les hommes et les femmes de Bamako-Mali

SITE	Hommes								
	1987-1997			1998-2009			1998-2009 <i>vs</i> 1987-1997		
	Cas	TSA	%	Cas	TSA	%	Ratio des taux d'incidence	IC <	IC >
Estomac	322	17,76 ²	14,92	481	15,08 ¹	18,16	<i>0,85</i>	<i>0,74</i>	<i>0,98</i>
Foie	802	37,77 ¹	37,16	457	12,67 ²	17,25	<i>0,34</i>	<i>0,30</i>	<i>0,38</i>
Prostate	80	5,93 ⁴	3,71	244	10,59 ³	9,21	<i>1,79</i>	<i>1,39</i>	<i>2,30</i>
Vessie	168	9,46 ³	7,92	196	5,99 ⁴	7,32	<i>0,63</i>	<i>0,52</i>	<i>0,78</i>
	Femmes								
Col de l'utérus	556	28,04 ¹	26,95	988	28,82 ¹	28,65	<i>1,03</i>	<i>0,93</i>	<i>1,14</i>
Sein	268	13,64 ³	12,99	588	16,35 ²	17,05	<i>1,20</i>	<i>1,07</i>	<i>1,35</i>
Estomac	226	13,47 ⁴	10,95	331	11,69 ³	9,60	<i>0,87</i>	<i>0,73</i>	<i>1,03</i>
Foie	305	16,97 ²	14,78	155	4,80 ⁴	4,50	<i>0,28</i>	<i>0,23</i>	<i>0,34</i>

Decrease in liver cancer trends in Bamako-Mali: data from 23 years of population-based cancer registration (1987-2009)

Sighoko Dominique^{1,4}, Traore Cheick², Kamaté Bakarou², Brahim S Mallé², Coulibaly Bourama², Maelle de Sèze¹, Francine Kemayou², Sandrine Biyogo², Gormally Emmanuelle³, Bourgeois Denis⁴, Curado Maria Paula⁵, Bayo Siné², Hainaut Pierre¹.

¹ International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

² Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, centre hospitalier et universitaire du Point G, Bamako, Mali

³ Faculté des sciences, Université Catholique de Lyon, Lyon, France

⁴ Laboratoire des Sciences de la décision complexe et (en) politiques de Santé, Université Lyon1, Lyon, France

⁵ International Prevention Research Institute, Lyon, France

Correspondence to:

Dr Pierre Hainaut, International Agency for Research on Cancer

150 Cours Albert-Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France

e-mail: HainautP@iarc.fr

Tel: +334 7273 8532; Fax: +334 7273 8322

Background: In the sub region of West Africa, liver cancer (HepatoCellular Carcinoma) is the most frequent cancer in men and one of the third most frequent cancers in women. However, until now, only two studies have assessed the trends of liver cancer in sub-Saharan Africa.

Methods: Trends of liver cancer were analyzed in the district of Bamako-Mali, using data from the population-based cancer registry of Mali over 23 years divided into two periods 1987-1997 (early period) and 1998-2009 (recent period).

Results: Among men and over the two periods, incidence rates significantly decreased from 37.77 per 10⁵ p-years for the early period to 12.67 per 10⁵ p-years for the recent period, representing a decrease of 67% (Incidence Rate Ratio (IRR): 0.34 (95% CI [0.30-0.38])) with a significant APC of -9.62 (95% CI [-11,3 ; -7,9]). Among women, the incidence rate has dropped from 16.97 per 10⁵ p-years for the early period to 4.80 per 10⁵ p-years in the recent period, representing a significant decrease of 72% (IRR: 0.28 (95% CI [0.23-0.34]), with a significant APC of -11.40 (95% CI [-14.9 ; -7.7]). When analysing the age specific curves, we found that for the two periods and for both genders, curves were similar and had the same target population.

Conclusion: Further studies assessing a possible effect of decreased aflatoxin intake as potential explanation for the decrease in liver cancer burden, and involving detailed information on biomarkers exposure as well as comparison between the urban area of Mali and Africa are required.

Introduction

In the sub region of West Africa, liver cancer (HepatoCellular Carcinoma) is the most frequent cancer in men and one of the third most frequent cancers in women, mainly due to the synergistic effects of two major risk factors, chronic infection by Hepatitis B Virus (HBV) and dietary exposure to the mycotoxin Aflatoxin. Although population-based cancer registration data are scarce and limited to two locations (The Gambia National Cancer Registry and the populaton-based cancer registry of the Ditsrict of Bamako, Mali), incidence rates are considered to be in the range of 32.84 – 48.6 per 10^5 person-years (p-years) in men and 14.90 – 15.3 10^5 p-years in women [1;2]. Recent changes in the lifestyles, in awareness and prevention of the main risk factors and introduction of vaccination against HBV is raising expectations that the incidence of HBV may undergo a significant decrease in the coming years. However, until now, the only two studies on trends of liver cancer in the sub-Saharan region, one in Uganda (Kyadondo) and another in the Gambia have found a relative stability or small decrease of incidence rate among men while in contrary, among women, a strong and significant increase of rates was observed [2;3]. Understanding these reasons for variations is critical for the correct interpretation of ongoing changes in the distribution of the main risk factors.

Population-based cancer registration is limited in Africa. Maintaining a registry in a low-resource context is complex from the operational viewpoint. Furthermore, variations in clinical procedures, in patterns of patient's referral and in diagnostic practices are often insufficiently documented, making it difficult to disentangle between biological effects and cancer registration biases when analyzing observed

variations in incidence. Mali (Bamako District) and The Gambia are among the rare countries of the sub-region of West Africa to have operational cancer registries.

Mali is one of the largest country in Africa (1 241 238 Km²), with an estimated population of 14.517.176 in 2009. The life expectancy was 65,4 years in 2006 (http://www.instat.gov.ml/voir_domaine.aspx?dom=5). The population distribution is extremely heterogeneous, with only 8.9% of the population in the 4 "Saharan" districts that represent 50% of the territory. Bamako, the capital city, had a population estimated at 1.809.106 in 2009 (49,8% of men and 50,2% of women) with an annual growth rate of 4,8% (<http://www.instat.gov.ml/documentation/bamako.pdf>). Mali has a pyramidal health care system, with local community health centers delivering primary health care, secondary referral centers, 6 of which are located in Bamako and providing specialized care in among others, obstetric-gynecology, general surgery, pediatrics, stomatology and oto-rhino-laryngology, and tertiary referral centers represented by the three university hospitals of Mali namely the university hospital of Point G, Gabriel Touré (both localized in Bamako city) and Kati (15km from Bamako).

In this study, we have used cancer registration data accumulated over 23 years of activity of the population-based registry of Bamako District to assess the trends and patterns of liver cancer by genders and age-group. We have performed this analysis over two periods, 1987-1997 and 1998-2009.

Methods

Cancer registration

The cancer registry of Mali was created in 1986. This registry includes all cases of cancer diagnosed in all medical services in the District of Bamako. Initially located at

the "National Institute of Research in public health" the registry has moved to the department of pathology of the university hospital of Point G in Bamako in May 2010. The cancer registry is managed by pathology interns. Every month, they perform an active collection of all cases diagnosed in all medical services (public or private) of Bamako. Information is collected through pathology files, patient clinical files, hospital-based registries (as chemotherapy, ward, endoscopy, surgery theatre registries), and through death certificates managed by a non-governmental Malian organisation, "CESAC" (Center of Listening, Care, Accompaniment and Councils for people living with the HIV). After collection, all data are computerized using the software CanReg 4 [4]. Tumors are coded according the ICD-O third edition []. For the purpose of this study, incidence cancer data from 1987 to 2009 were used.

Clinical data collection

Because the cancer registry of Mali doesn't include all variables required for liver diagnosis, we have randomly collected available clinical data from 2004 to 2011 in the two main hospitals of Bamako (Gabriel Touré and Point G hospitals) in order to assess the quality of the diagnosis of liver cancer.

Population

We assumed that patients who were resident in the Bamako district were diagnosed in medical services based in the capital city or its immediate surroundings and that only a fraction of the patients from other cities and villages were referred to Bamako for diagnosis. Therefore, patients who were resident from locations outside the Bamako district were excluded from the incidence data analyses. Demographic data

for Bamako district in person years (p-years) from 1987 to 1997 were obtained by the interpolation of data extracted from the national censuses of 1976 and 1998. For years 1999 to 2009, we have used p-years estimated developed by the National Institute of Statistics of Mali (<http://www.instat.gov.ml> "Perspectives de la population résidente au Mali (1999-2004), Bureau central de recensement, février 2003").

Statistical analysis and data modelization

Age standardized rates (ASR) were obtained by direct standardisation, with rates adjusted to the world population by 5-year age group. Incidence data were calculated for two arbitrarily defined periods, 1987-1997 (early period) and 1998-2009 (recent period). To assess variations over the whole period of 22 years, joinpoint regression program version 3.3 (<http://srab.cancer.gov/joinpoint/>) was used. Data for year 2005 were excluded because of an apparent, unexplained registration bias. Using STATA.10 software, linear regression was used to assess the significance of changes in diagnosis practice (e.g. biopsy vs. clinical examination only).

As for most parts of Africa, Mali and Bamako district in particular have a population structure (Supplementary figure 1) characterized by strong imbalance in the size of the population in the different age groups, with only 2,5% of the population aged 65 years and over. This distribution causes a strong bias when evaluating incidence rates in the older age groups because of the very small population denominators. Therefore, instead of expressing the age-specific rates per 100.000, we modelled the expected number of cases in a standard population in which the age specific rate is adjusted to the world standard population. This approach minimizes the tendency to

overestimate cancer incidence in older age groups and thus provides a more accurate picture of the distribution of common cancer across the different age groups.

Results

From 1987 to 2009, the cancer registry of Bamako-Mali registered 10321 cases of cancer including 4810 in men and 5511 in women. Overall, diagnosis of cancer was based on histopathology for 64.11% of the cases in men and 57.87% in women, with an increase in trends over years. The proportion of histopathologically confirmed cases increased from 33.81% in 1987 to 87.91% in 2009. This variation represented an estimated increase of 1.59 % per year (CI 95% [0.87-2.32]) while, the proportion of cases diagnosed of clinical examination only decreased by -1,22% per year over the same period (CI 95% [-1.56 ; -0.88]) (Supplementary figure 2).

Diagnosis criteria for hepatocellular carcinoma

In Mali as in most parts of West Africa, the diagnosis of hepatocellular carcinoma relies on the combined use of clinical findings, ultrasonography and biochemical testing. To assess the consistency of the basis of diagnosis of HCC, a retrospective analysis of available clinical files of patients diagnosed with liver cancer between 2004 and 2009 in the two major hospitals of Bamako (Gabriel Touré hospital; service of Gastroenterology and Point G hospital; service of Internal Medicine) was performed (Table 1). The most common clinical signs were hepatomegaly, icterus and presence of ascites. The main motives for patients to refer to hospitals were pain, nausea, vomiting and weight loss. Median duration of symptoms prior to

referral was 3 months. AFP levels were determined in 80% of the cases and were found to be ≥ 400 ng/ml in 57% of the cases. Most patients (89.1%) underwent ultrasonographic examination. Serology for hepatitis viral antigens was available for 49% of the cases, among whom 92.8% were HBsAg-positive. Only 5.5% of the cases were confirmed microscopically. These observations indicate that the diagnostic triad (AFP, ultrasonography, clinical signs) was the main basis of diagnosis. Although these criteria have been used in standard practice in all hospital locations contributing to the registry, detailed information on the basis of diagnosis has not been systematically recorded by the cancer registry. A review of information on basis of diagnosis mentioned in the cancer registry throughout the period show a variations over time in the proportion of patients with histopathologically confirmed diagnosis (from about 3% during the first 10 years of registration (1987-1997) to about 20% in years 1998-2009).

Incidence rates of liver cancer during the early (1987-1997) and the recent (1998-2009) registration periods

Over the entire period of 23 years (1987-2009), 86.39% of liver cancer cases having been histological confirmed were hepatocellular carcinoma (87,6% in men and 83,3% in women). The median age at diagnosis for women was 49 years for the early period and 50 years for the recent period. Among men, a statistically significant shift from 48 years (early period) to 50 years (recent period) was observed (pvalue=0,014).

In men, a total of 802 cases of liver cancer were diagnosed during the early period, representing 37.77% of all cancers, compared to 407 in the recent period,

representing 17.25%. In women, the total number of cases diagnosed in the early period was 305 (14.78% of all cases), compared to 155 (4.50% of all cases) in the recent period (Table 2). Noteworthy, liver cancer is the only cancer which has shown such a remarkable decrease between the two periods. Among men, over the two periods, incidence rates significantly decreased from 37.77 per 10⁵ p-years for the early period to 12.67 per 10⁵ p-years for the recent period, representing a decrease of 67% (Incidence Rate Ratio (IRR): 0.34 (95% CI [0.30-0.38])) (Table 2) with a significant APC of -9.62 (95% CI [-11.3 ; -7.9]) (Figure 1a). For the recent period, liver cancer is now the second most common cancer among men after stomach cancer (ASR 15.08 per 10⁵ p-years) and before prostate cancer (ASR 10.59 per 10⁵ p-years) (Table 2). Among women, the incidence rate (ASR) has dropped from 16.97 per 10⁵ p-years for the early period to 4.80 per 10⁵ p-years in the recent period, representing a significant decrease of 72% (IRR: 0.28 (95% CI [0.23-0.34])), (Table 2), with a significant APC of -11.40 (95% CI [-14.9 ; -7.7]) (Figure 1b). Liver cancer is now the fourth most common cancers among women, after cervix (28.82 per 10⁵ p-years), breast (16.35 per 10⁵ p-years) and stomach cancers (11.69 per 10⁵ p-years) (Table 2). When analysing the age specific curves, we found that for the two periods and for both genders, curves were similar and had the same target population (Figure 2a, 2b). This decrease by age group was noticeable for all birth cohorts except the most recent one (1980) where rates appeared to increase with age in particular among men (Figure 3a, 3b).

Discussion

In this study, we have analysed data from the population-based cancer registry covering the district of Bamako over 23 years of registration (1987-2009) to assess

trends in incidence of liver cancer, one of the most common forms of cancer in West African populations. We have compared incidence rates over two periods, early (1987-1997) and recent (1998-2009). Over these periods, liver cancer showed a remarkable and regular fall in the incidence rate (ASR) in both genders and in all age groups, with over 65% decrease and an APC of -9.62 among men and -11.40 among women.

Such a spectacular reduction has not been documented elsewhere in Africa. In addition to the District of Bamako, only two population-based cancer registries have been consistently indexed in *Cancer Incidence in five continents*, the National Cancer Registry (NCR) of The Gambia and the cancer registry of the district of Kampala, Uganda. In The Gambia, cancers are registered since 1986. The incidence of liver cancer has shown a small decrease among men during the period 1988-2006, from 38.36 for the period 1988-1997 to 32.84 per 10⁵ person-years in the period 1998-2006, while it clearly increased among women from 11.71 for the period 1988-1997 to 14.9 in the period 1998-2006 (APC: +3.01 [0.3-5.8]) [2]. In the district of Kampala, registration was initiated in 1960 but was stopped between 1980 and 1991 due to political context. The comparison between the period before 1980 and that after 1991 shows stability in the rate of liver cancer among men and an increase of more than 50% among women [3]. A reduction in the rate of liver cancer has been documented in a group of gold miners originating from Mozambique and working in South Africa. In this group, liver cancer incidence decreased from 80.4 per 10⁵ in 1964-1971 to 40.8 per 10⁵ in 1972-1979 and 29.9 per 10⁵ in 1981 [5;6]. However, these data are not population-based. To our knowledge, there has not been reported

of a spectacular decrease in the number of cases of liver cancer in any other African context.

Our observations in Mali require cautious interpretation because of possible bias affecting cancer registration in general and liver cancer in particular. A survey of the registry does not provide evidence for major changes in registration policy or activity. First, comparison with other cancers revealed that liver cancer is the only one to present a spectacular decrease in incidence during the period under consideration. In particular stomach cancer showed only minor changes in incidence, although this cancer has many demographic and clinical signs that overlap with those of liver cancer (age-related incidence rates, signs and symptoms, gender distribution). Furthermore, patients with stomach cancer are often diagnosed in the same medical services as those with liver cancer. Second, there is no clear evidence for major changes in liver cancer diagnostic practice over the period. Patterns and diagnosis criteria for liver cancer in Bamako have been documented [7;8]. Consistent with current standards in West Africa [9], liver cancer diagnosis in Bamako has been consistently based on a triad including AFP testing, ultrasonography and clinical signs, with only a minority having a microscopic examination (cytology or histology). Although information on diagnosis is often incomplete or not recorded as a variable in the cancer registry, a retrospective analysis of available clinical files shows that these criteria appear to be systematically implemented. Moreover, clinical patterns of liver cancer in Bamako appear similar to those recently documented in The Gambia [10]. Overall, these observations suggest that there have not been major changes in liver cancer detection, diagnosis or registration methods over the period under study.

In the absence of technical, clinical or data collection factor that may have biased registration, is there any documented variation in the prevalence of risk factors that might explain the strong and sustained decrease observed here? There is only limited information available on the prevalence of the main documented risk factors for HCC in Mali, chronic infection by HBV and exposure to dietary aflatoxins. With respect to HBV, in the general population, the rate of chronic carriage in adults has been evaluated to $\leq 15\%$ [11;12]. There is no evidence that these rates have recently decreased. Universal infant HB vaccination has been introduced in Mali in 2001 and is unlikely to have a significant effect on the circulation of HBV and on population rates of chronic carriage before at least one decade. It has been shown that children from urban area in Mali have more dietary diversity than those in rural area [13]. Presence of aflatoxin in peanuts (groundnuts) and their derived products at several points of the chain from cultivation to marketing has been documented in several small surveys carried out in different parts of the peanuts production area (Southern Mali) [14;15]. A recent survey of peanuts and peanuts products collected at public Bamako markets and small retailers in 2009 has detected contamination by aflatoxin varying between 0 and over 1000 ppb, with a 6-month average of 74 ppb (over 3 times higher than the regulatory FDA limit of 20 ppb) [16]. However, despite the continuous presence of aflatoxin as food contaminant over our study period, it is possible that actual levels of individual exposure in Bamako district have significantly decreased over the past 15 years. First, changes in lifestyle and diversification of diet may have led to a decrease of the part of locally produced aflatoxin-contaminated products in the daily food intake. Second, the systematic implementation of effective measures for reducing aflatoxin levels in crops in villages across the peanuts

production area has led to a measurable reduction in aflatoxin levels documented in several local surveys [14]. Whether a decrease in exposure to aflatoxin is the cause of the major decrease in incidence of liver cancer is a tantalizing hypothesis which may have a profound impact for promoting further efforts to reduce population exposure. Further assessment of a possible effect of decreased aflatoxin intake will require detailed studies on biomarkers of exposure as well as comparison between the urban area of Bamako and rural areas of Mali and other West African countries where contaminated peanuts may still represent a major part of the diet.

Reference List

- (1) Bah E, Parkin DM, Hall AJ, Jack AD, Whittle H: Cancer in the Gambia: 1988-97. *Br J Cancer* 2001; 84(9):1207-1214.
- (2) Sighoko D, Curado MP, Bourgeois D, Mendy M, Hainaut P, Bah E: Increase in female liver cancer in the gambia, west Africa: evidence from 19 years of population-based cancer registration (1988-2006). *PLoS One* 2011; 6(4):e18415.
- (3) Ocama P, Nambooz S, Opio CK, Shiels MS, Wabinga HR, Kirk GD: Trends in the incidence of primary liver cancer in Central Uganda, 1960-1980 and 1991-2005. *Br J Cancer* 2009; 100(5):799-802.
- (4) Coleman MP, Bieber CA: CANREG: cancer registration software for microcomputers. *IARC Sci Publ* 1991;(95):267-274.
- (5) Bradshaw E, McGlashan ND, Fitzgerald D, Harington JS: Analyses of cancer incidence in black gold miners from Southern Africa (1964-79). *Br J Cancer* 1982; 46(5):737-748.
- (6) Harington JS, Bradshaw EM, McGlashan ND: Changes in primary liver and esophageal cancer rates among black goldminers, 1964-1981. *S Afr Med J* 1983; 64(17):650.
- (7) Diarra M, Konate A, Dembele M, Kone B, Wandji MJ, Maiga MY, Traore HA: Carcinome hepatocellulaire : Aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs. *Medecine d'Afrique Noire* 2006; 53:23-28.
- (8) Diarra M, Konate A, Soukho A, Dicko M, Kalle A, Doumbia K, Sow H, Traore HA, Maiga MY: [Changing aspects of cirrhotic disease in a hepato-gastroenterology service in Mali]. *Mali Med* 2010; 25(1):42-46.
- (9) Szymanska K, Lesi OA, Kirk GD, Sam O, Tanriere P, Scoazec JY, Mendy M, Friesen MD, Whittle H, Montesano R, Hainaut P: Ser-249TP53 mutation in tumour and plasma DNA of hepatocellular carcinoma patients from a high incidence area in the Gambia, West Africa. *Int J Cancer* 2004; 110(3):374-379.
- (10) Umoh NJ, Lesi OA, Mendy M, Bah E, Akano A, Whittle H, Hainaut P, Kirk GD: Aetiological differences in demographical, clinical and pathological characteristics of hepatocellular carcinoma in The Gambia. *Liver Int* 2011; 31(2):215-221.
- (11) Dembele M, Maiga I, Minta D, Konate A, Diarra M, Sangare D, Traore HA, Maiga MY, Tounkara A, Payan C, Lunel E, Carbonnelle B, Cales P: [Study of antigen HBs and antiviral antibodies of hepatitis C during hepatopathies in Mali]. *Bull Soc Pathol Exot* 2004; 97(3):161-164.
- (12) Konate A, Diarra M, Minta D, Dembele M, Maiga I, Sangare D, Maiga S, Traore H, Maiga M, Payan C, Lunel F, Carbonnelle B, Cales P: *Mali Med* 2005; XX(3):11-14.

- (13) Hatloy A, Hallund J, Diarra MM, Oshaug A: Food variety, socioeconomic status and nutritional status in urban and rural areas in Koutiala (Mali). *Public Health Nutr* 2000; 3(1):57-65.
- (14) Waliyar F, Ntare BR, Diallo AT, Kodio O, Diarra B. On-farm Management of Aflatoxin Contamination of Groundnut in West Africa. Waliyar F, Ntare BR, Diallo AT, Kodio O, Diarra B, editors. 2007. Mali, International Crops Research Institute for Semi-Arid Tropics.
Ref Type: Report
- (15) Vijendra KB, Hoogenboom G, Williams JH, Diarra B, Dione S, Easson I: Monitoring peanut contamination in Mali (Africa) using the AVHRR satellite data and a crop simulation model. *International Journal of Remote Sensing* 2008.
- (16) Waliyar F, Ndjeunga J, Diarra B, Narrod C, Diallo AT, Chenevix Trench P. Aflatoxins in Mali: an overview. 2011. International Food Policy Research Institute.
Ref Type: Report

Legends to figures

Figure 1a: Male liver cancer incidence (age standardized rate) trends over 22 years of cancer registration

Figure 1b: Female liver cancer incidence (age standardized rate) trends over 22 years of cancer registration

Figure 2a: Expected number of men liver cancer cases in a world-standard population of 100,000 men, based on observed age-specific incidence rates over two periods in Bamako-Mali

Figure 2b: Expected number of women liver cancer cases in a world-standard population of 100,000 women, based on observed age-specific incidence rates over two periods in The Gambia

Figure 3a: Expected number of men liver cancer cases in a world-standard population of 100,000 men, based on observed age-specific incidence rates by cohort of birth

Figure 3b: Expected number of women liver cancer cases in a world-standard population of 100,000 women, based on observed age-specific incidence rates by cohort of birth

Supplemental figures

Figure 1: Pyramid of age of Bamako-Mali, 2008

Figure 2: Comparison in percentage of clinical and histological cancer diagnosis over 23 years of cancer registration in Bamako-Mali

Table 1: Diagnosis criteria for HepatoCellular Carcinoma (HCC) in two main hospitals of Bamako Mali between 2004 and 2009

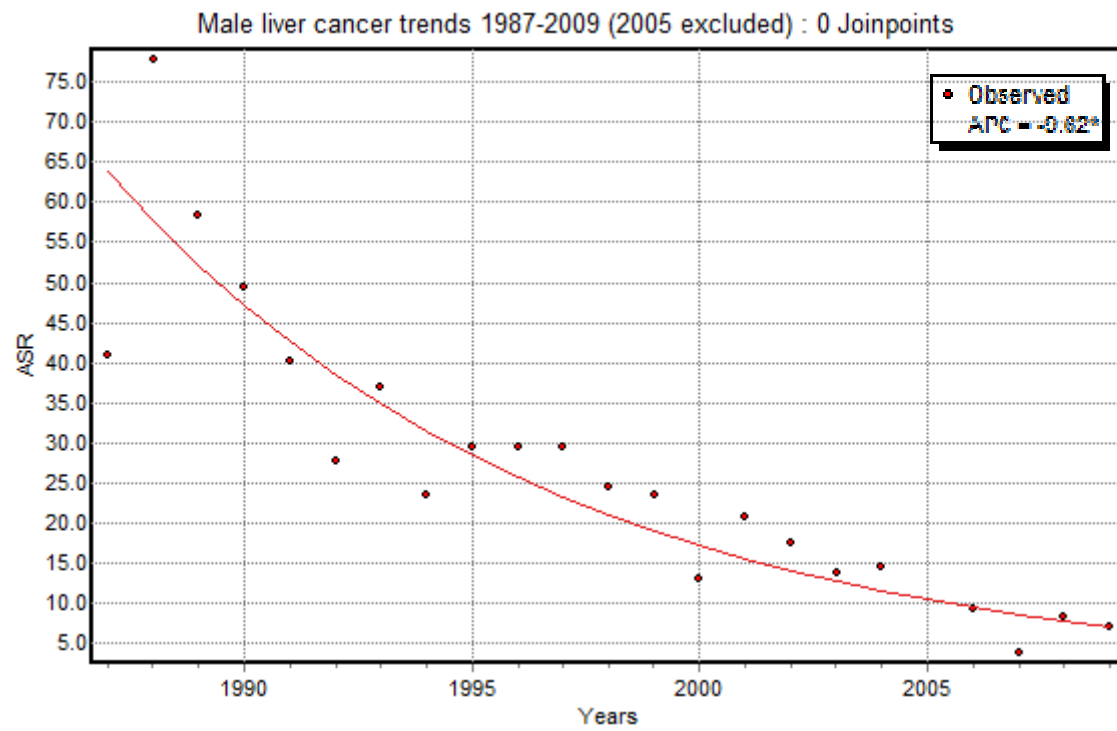
	Number of observation	Percentage
Male	47	87.04
Female	7	12.96
Age (median)	51	
Common clinical symptoms		
Hepatomegaly	30	55.56
Icterus	28	48.15
Ascites	24	44.44
Collateral venous circulations	19	35.19
Symptom duration in month (median)	47	3*
AFP (ng/ml)		
≥ 400	25	45.45
<400	19	34.55
Unknown	11	20.0
Ultrasound		
yes	49	89.09
no	6	10.91
Serology		
HBAGs	26	45.45
HCAgs	2	3.64
Unknwon	25	45.45
Cytology/Histology		
yes	3	5.45
no	52	94.54

* In month

Table 2: Comparison of the incidence of the fourth most common cancers among men and women over two periods in Bamako- Mali

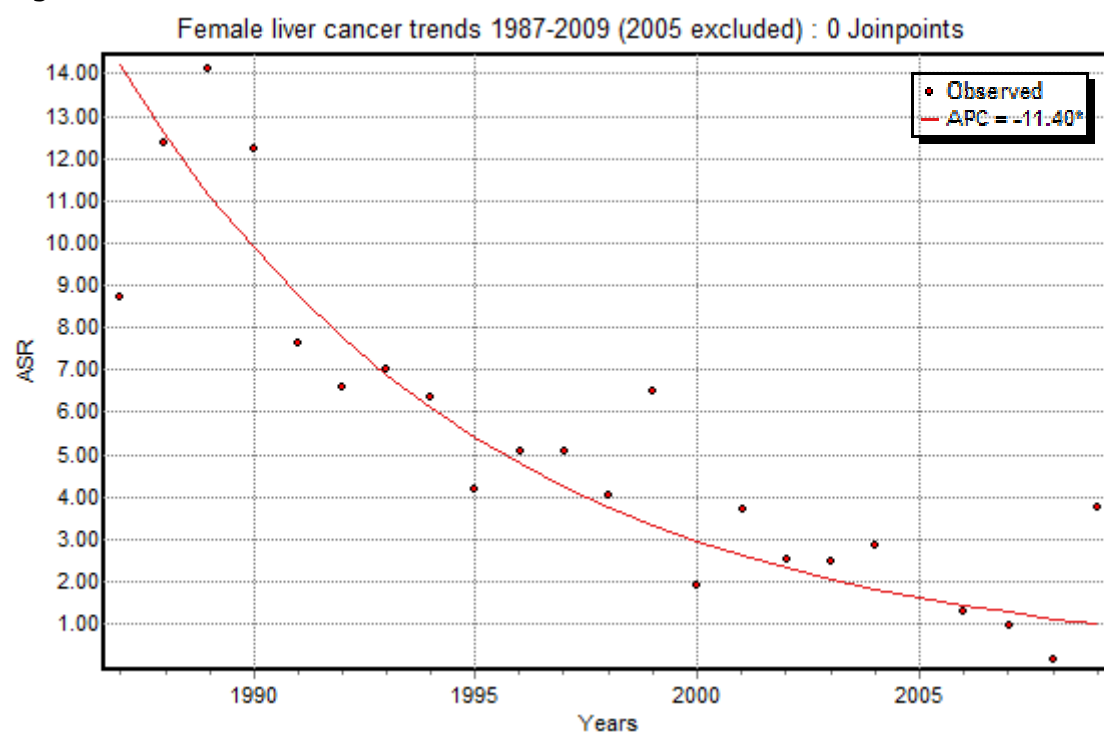
Men									
SITE	1987-1997			1998-2009			1998-2009 <i>vs</i> 1987-1997		
	Cases	ASR	%	Cases	ASR	%	Incidence Rate ratio	Lower CI	Upper CI
Stomach	322	17,76 ²	14,92	481	15,08 ¹	18,16	<i>0,85</i>	<i>0,74</i>	<i>0,98</i>
Liver	802	37,77 ¹	37,16	457	12,67 ²	17,25	<i>0,34</i>	<i>0,30</i>	<i>0,38</i>
Prostate	80	5,93 ⁴	3,71	244	10,59 ³	9,21	<i>1,79</i>	<i>1,39</i>	<i>2,30</i>
Bladder	168	9,46 ³	7,92	196	5,99 ⁴	7,32	<i>0,63</i>	<i>0,52</i>	<i>0,78</i>
Women									
Cervix Uteri	556	28,04 ¹	26,95	988	28,82 ¹	28,65	<i>1,03</i>	<i>0,93</i>	<i>1,14</i>
Breast	268	13,64 ³	12,99	588	16,35 ²	17,05	<i>1,20</i>	<i>1,07</i>	<i>1,35</i>
Stomach	226	13,47 ⁴	10,95	331	11,69 ³	9,60	<i>0,87</i>	<i>0,73</i>	<i>1,03</i>
Liver	305	16,97 ²	14,78	155	4,80 ⁴	4,50	<i>0,28</i>	<i>0,23</i>	<i>0,34</i>

Figure 1 a



* Pvalue <0.05

Figure 1 b



* Pvalue <0.05

Figure 2 a

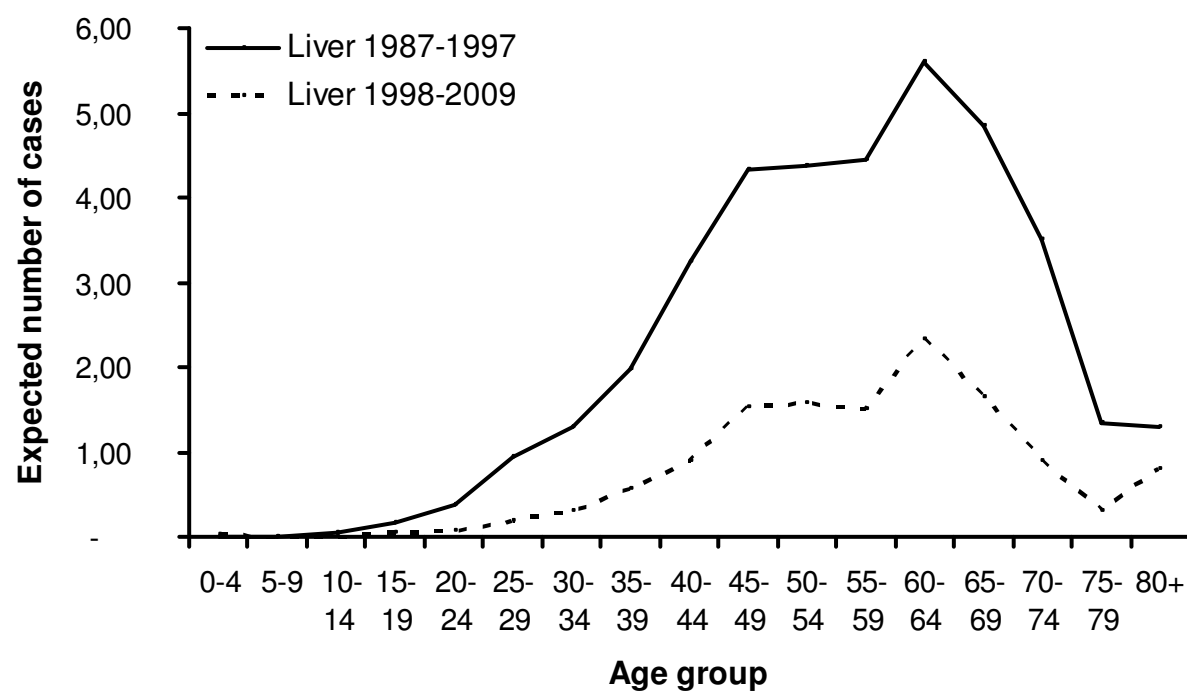


Figure 2 b

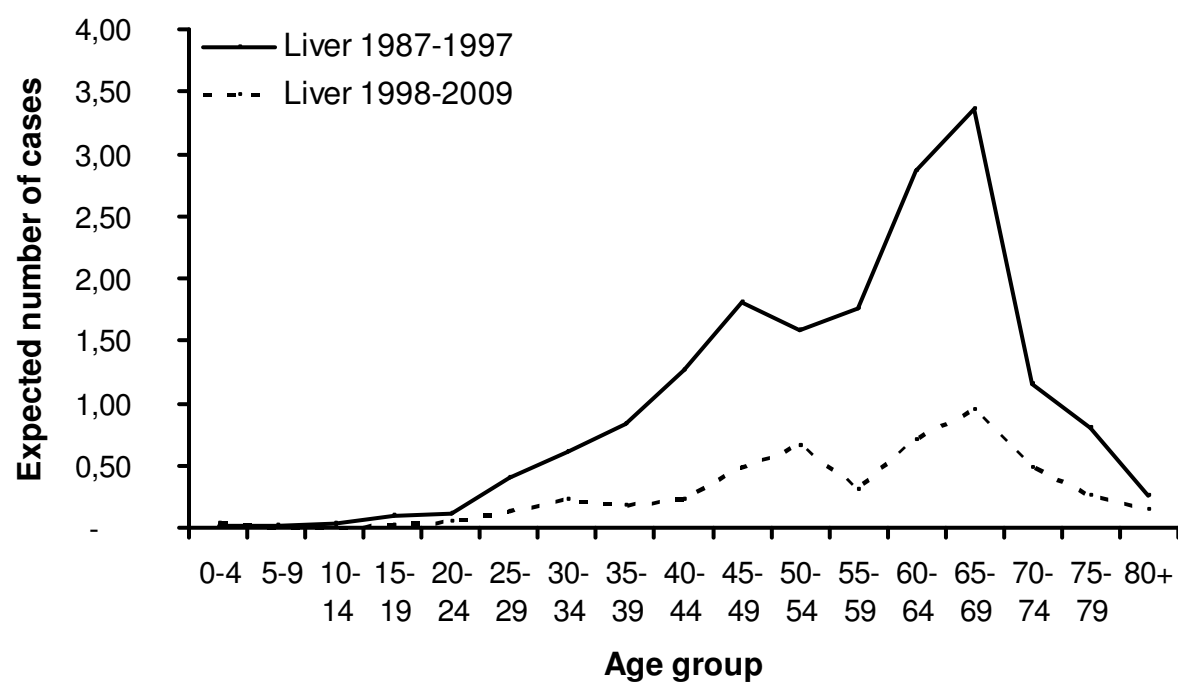


Figure 3 a

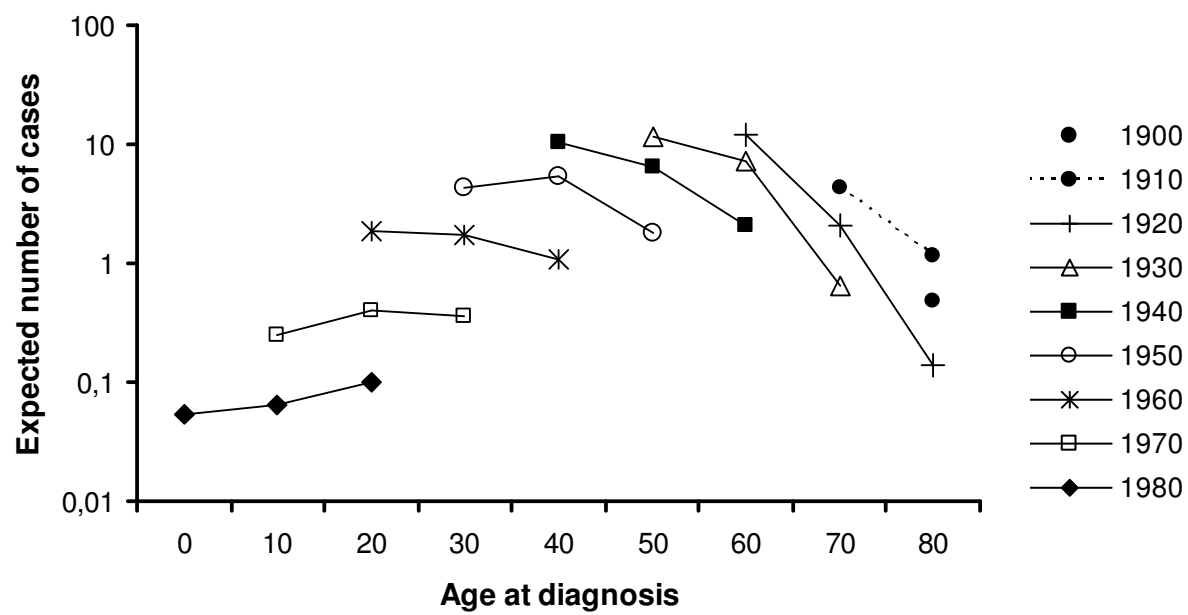
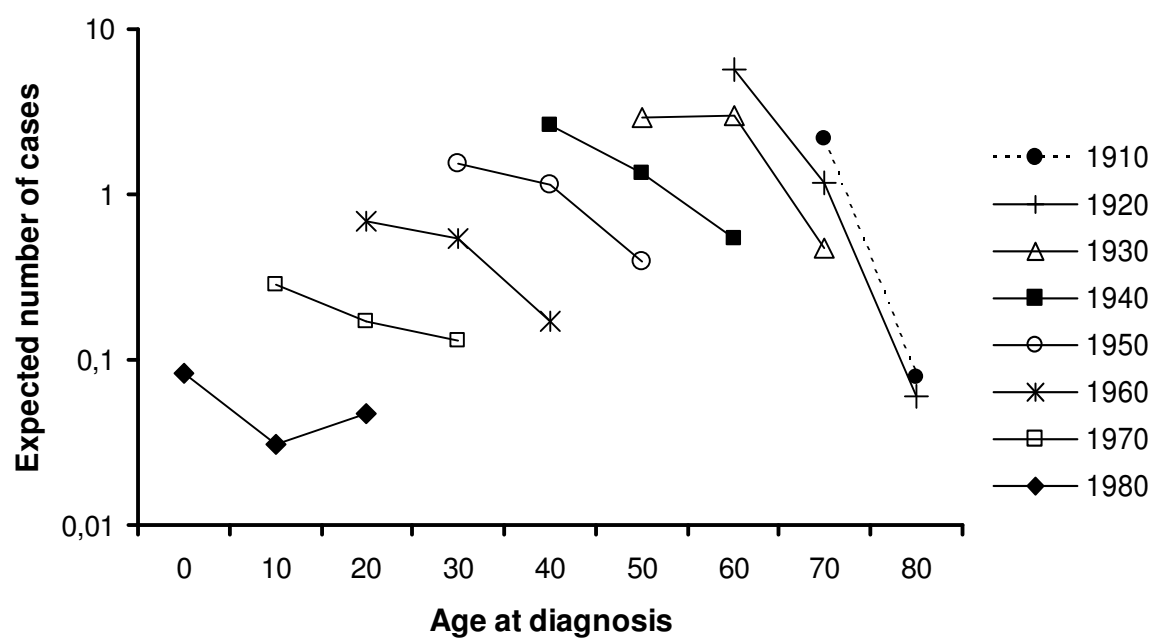


Figure 3 b



Supplemental figures

Figure 1

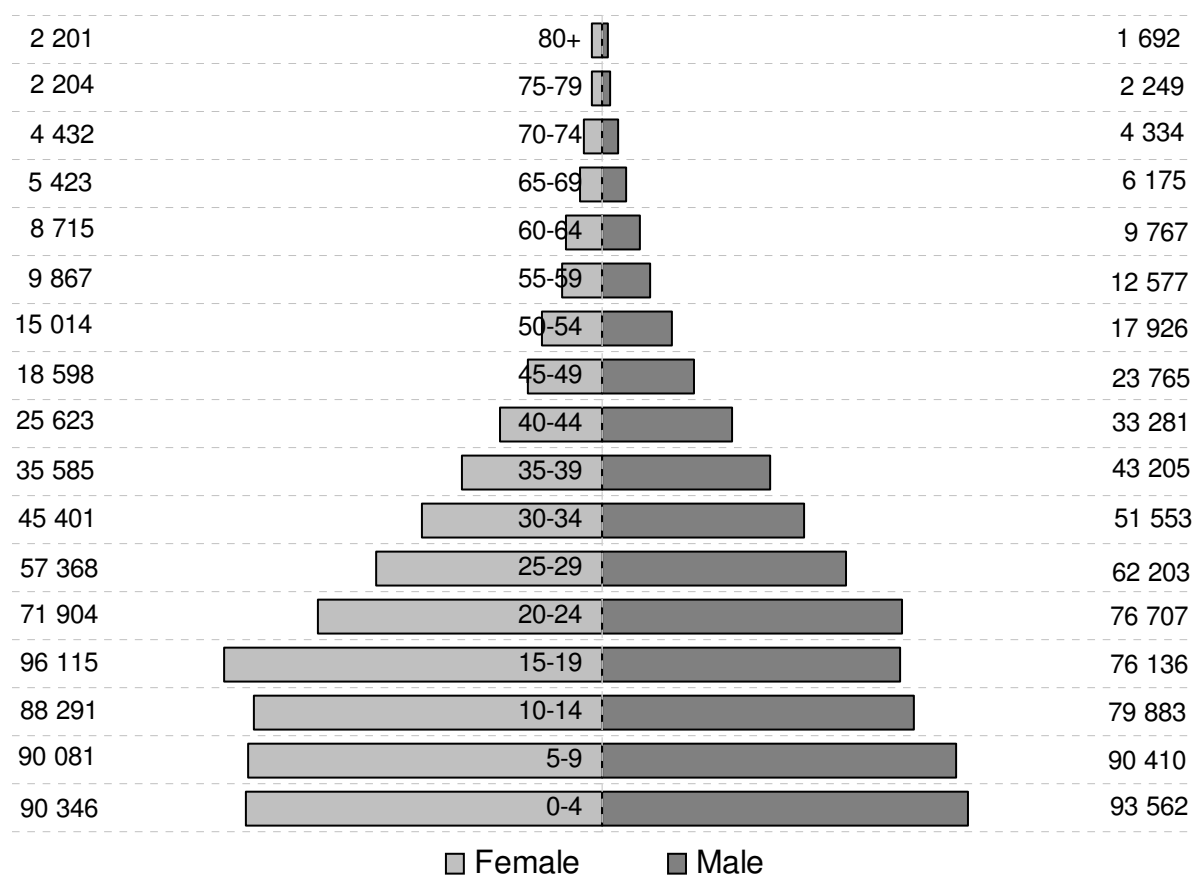
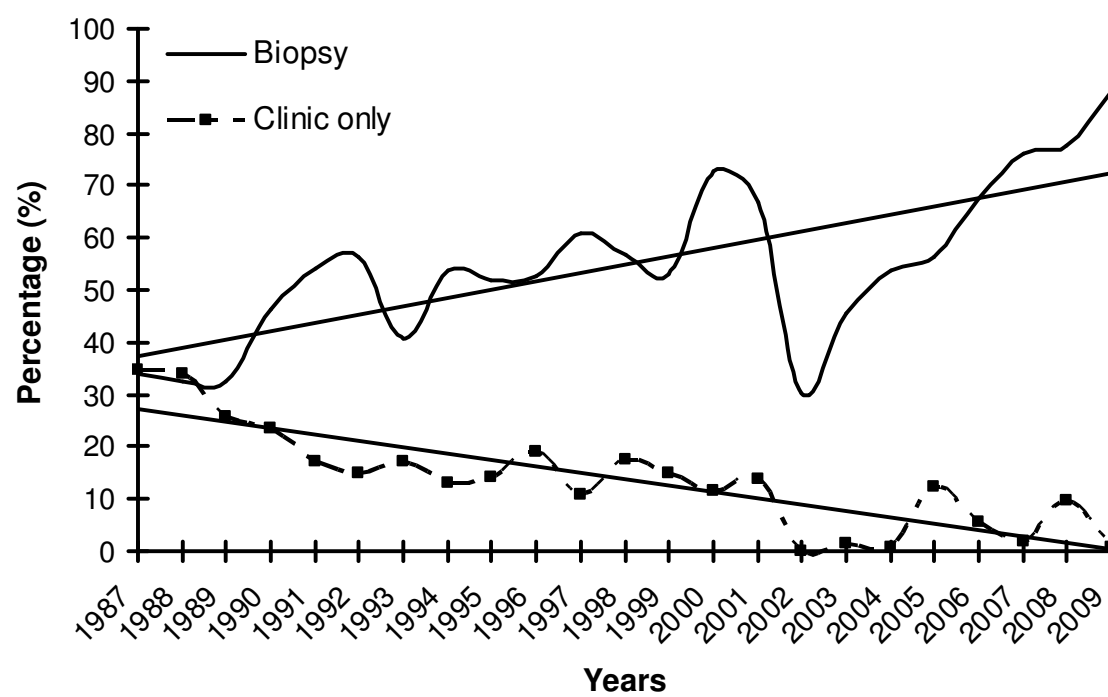


Figure 2



Discussion :

Dans ce travail de thèse notre outil a été les données de deux registres de cancer basés sur la population, le registre de cancer de la Gambie et le registre de cancer du Mali. Les données allant de 1988 à 2006 pour le registre de la Gambie et de 1987 à 2009 pour le registre du Mali et divisées chacune en deux sous périodes (1988-1997, 1998-2006 Gambie ; 1987-1997, 1998-2009 Bamako-Mali) ont été utilisées. En ce qui concerne la Gambie, les données d'incidence temporelle en fonction de l'âge du sexe et de l'ethnicité pour le cancer du sein et du foie ont été analysées. Au Mali, en plus des données temporelles d'incidence en fonction de l'âge et du sexe, une étude cas-témoins a été menée afin d'évaluer le rôle de la vie reproductive sur le risque de développer un cancer du sein ceci en fonction du statut ménopausique. Dans ces deux pays, il a été observé une prédominance et une augmentation du fardeau de cancer du sein pré-ménopausique avec un âge moyen au diagnostic compris dans la tranche d'âge 40-45 ans. Ces femmes étaient pour la plupart des pares. L'étude des associations avec des facteurs de la vie reproductive tels que l'âge aux premières règles, ou l'âge à la première grossesse ont montré des associations en partie différentes de celles établies dans la littérature. En ce qui concerne le cancer du foie, pendant que son taux d'incidence augmentait chez les femmes en Gambie, celui-ci était relativement stable chez les hommes. Par contre à Bamako-Mali, une baisse progressive et régulière a été notée dans l'incidence du cancer du foie ceci pour les deux sexes.

4.1. Enregistrement des cancers dans des pays a faible ressources: biais et limitations

La distribution et l'impact des cancers sur la population restent encore très mal connus et sous-étudiés en Afrique. Jusqu'à très récemment, la connaissance des cancers survenant dans les pays africains était basée sur des séries cliniques décrivant les pathologies détectées de façon consécutive dans des centres cliniques particuliers [130;131]. Bien qu'informatives sur le plan clinique, ces séries ne sont pas informatives de l'impact des cancers dans la population car leur

composition est affectée par de nombreux biais de recrutement, de détection, ou de diagnostic. Ceci entraîne une surreprésentation des cancers à topographie accessible dont les biopsies n'entraînent pas de risque pour le patient avec pour corollaire une sous-représentation de certains cancers tels que les cancers du foie, du cerveau ou encore du pancréas dont les biopsies délicates peuvent affecter le pronostic vital des patients mais, qui pourraient néanmoins, être fortement prévalents dans la population. D'autre part, les facilités disponibles dans certaines structures hospitalières entraînent également une surreprésentation de certains cancers dans les séries cliniques consécutives. Nous pouvons notamment citer les séries de radiothérapie qui incluent généralement un nombre élevés de cancer de la tête, du cou, du col mais un nombre bas de cancers gastro-intestinaux. En plus de cela, les statistiques générées par les données cliniques limitent les comparaisons avec d'autres régions du fait de la non prise en compte de la taille de la population [132]. Les statistiques appropriées sont ainsi celles issues des registres de cancer basés sur la population car, celles-ci prennent en compte la taille de la population dans le calcul des taux d'incidence, générant des données qui reflètent assez bien la situation des cancers détectés dans une population bien définie.

L'histoire de l'enregistrement de cancer en Afrique date des années cinquante. De nos jours, il existe une trentaine de registres en population (<http://www.iacr.com.fr/news99g.htm>), parmi lesquels les registres de cancer de la Gambie, du Mali, et de l'Ouganda dont les données ont été reprises dans l'un des volumes du « Cancer Incidence in Five Continents » [21;133]. En effet, l'enregistrement des cancers dans les pays à faibles ressources, comme c'est le cas des pays d'Afrique, est une entreprise difficile pour une série de raisons. Le problème majeur est de s'assurer de la fiabilité du diagnostic et de l'accès au diagnostic pour l'ensemble des sujets [134]. Dans notre étude, environ 70% de cas de cancer du sein en Gambie et 36% au Mali n'étaient basés que sur des diagnostics cliniques. Le recours à l'examen clinique comme seule base du diagnostic entraîne un risque élevé de mauvaise classification, tempéré par le fait que de nombreux patients présentent des cancers avancés pour lesquels le diagnostic clinique est moins ambigu que pour des lésions précoces. C'est le cas

particulier du cancer du foie dont le diagnostic est communément basé sur une « triade » comprenant l' examen clinique, l'imagerie par ultrasonographie et le dosage sanguin d'un marqueur spécifique, l' alpha foeto protéine [135;136]. Malheureusement ces données sont fortement incomplètes dans le registre de cancer de la Gambie et, pire encore, ces variables ne sont pas collectées par le registre de cancer du Mali.

En plus du problème de la fiabilité du diagnostic, le problème de la complétude des registres est un obstacle majeur. Bien qu'un registre de cancer soit conçu en fonction des besoins du pays, la collecte complète de variables liées aux données individuelles ou aux expositions pouvant indiquer de potentiels facteurs de risque peut être importante. Malheureusement dans le registre de cancer de la Gambie, les données individuelles et cliniques telles que l'âge, la parité, ou le statut de séropositivité pour le VHB restent fortement incomplètes et ces données sont inexistantes dans le registre de cancer du Mali exception faite de l'âge. Tout ceci limite la connaissance précise des profils des patients et de leurs expositions aux facteurs de risque et rend difficile la mise en place d'études analytiques qui permettraient d'évaluer l'exposition aux potentiels facteurs de risque recensés dans le registre.

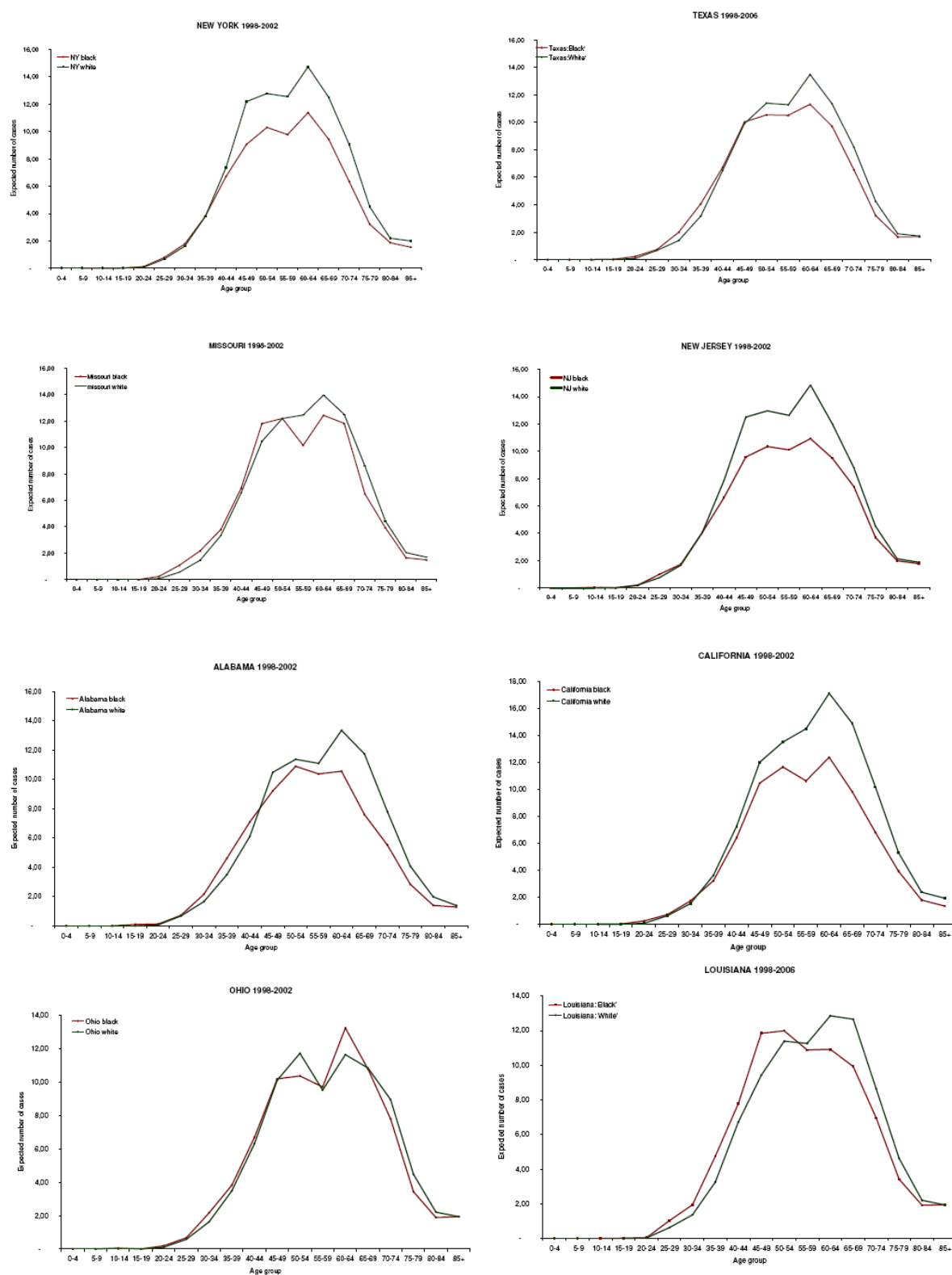
Enfin le manque de données démographiques fiables entraine un biais important dans l'estimation des taux d'incidence. En effet le calcul des dénominateurs est basé essentiellement sur des interpolations qui ne prennent pas en compte des évènements tels que les épidémies, guerres *etc.* pouvant affecter les populations. A ces limitations s'ajoutent de nombreuses contraintes logistiques et techniques qui perturbent la stabilité et la continuité de l'activité des registres. A cet égard, les registres de cancer de Gambie et du Mali sont des exceptions, puisque ces deux registres ont opéré de façon continue, selon des protocoles inchangés et sous la direction du même responsable depuis leurs débuts (M. Bah en Gambie, Pr. Bayo au Mali).

4.2. Cancers du sein : une « signature » ethnique chez la femme pré-ménopausée ?

Dans ce travail de thèse il a été montré que le profil du cancer du sein chez les femmes africaines était particulier. En effet ces femmes avaient en moyenne 5 enfants, et étaient pour la plupart pré-ménopausées avec un âge médian au moment du diagnostic compris entre 40 et 45 ans. La structure de la population qui a longtemps été considérée comme un facteur influençant l'âge moyen au diagnostic n'est pas le seul facteur expliquant cette prédominance des cancers du sein chez la femme jeune. Pour le cancer de l'estomac par exemple, l'âge médian des femmes au diagnostic est de 10 à 14 ans supérieur à celui des femmes atteintes d'un cancer du sein. D'autre part, dans notre étude les taux d'incidence des cancers du sein ajustés à une population mondiale standard montrent que le principal pic d'incidence est détecté avant l'âge de 50 ans, ce qui n'est pas le cas dans les populations occidentales. Enfin, notre travail a détecté une augmentation du taux d'incidence de cancer du sein chez les femmes ayant moins de 50 ans pendant que celui des femmes de 50 ans et plus était relativement stable. Si la structure de la population était le facteur déterminant, nous devrions nous attendre à une augmentation chez les femmes de plus de 50 ans, en accord avec l'observation d'une augmentation rapide de l'espérance de vie.

La recherche de facteurs de risque en fonction du statut ménopausique a montré que l'apparition tardive des premières règles (>14 ans) était significativement associée à une augmentation du risque de cancer chez les femmes pré-ménopausées et à une baisse du risque chez les femmes post-ménopausées. Par contre, bien que non statistiquement significatif, un âge tardif à la première grossesse était associé à une baisse du risque ceci aussi bien chez les femmes pré- que post-ménopausées. Ce profil et ces résultats sont différents de ceux observés chez les femmes occidentales où le cancer du sein est caractérisé par une prédominance de cancers post-ménopausiques, mais également chez lesquelles la parité, l'âge tardif aux premières règles, l'âge jeune à la première grossesse menée à terme ont été clairement établis comme facteurs protecteurs contre le cancer du sein [50].

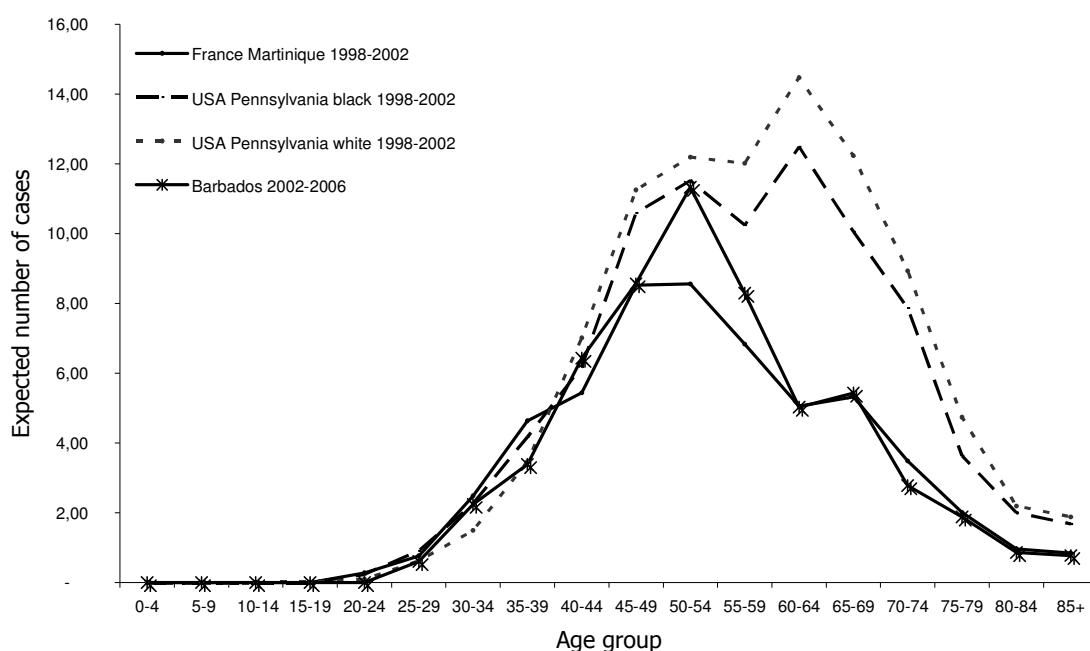
Figure 26 : Comparaison du fardeau du cancer du sein entre les femmes du type africain et caucasien aux Etats unis d'Amérique



Source : (Base de données du CIV <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/ci5plus.htm>)

Il est à noter que ces associations semblent différentes chez les femmes occidentales africaines, en particuliers les AA chez lesquelles une étude a montré que la parité était associée à une augmentation du risque de développer un cancer du sein chez les femmes de moins de 45 ans tandis qu'elle était protectrice pour les femmes âgées de 45 ans et plus [137]. En plus, il est établi que les femmes AA ont une incidence plus élevée de cancers à des âges jeunes (≤ 45 ans), et une incidence plus basse de cancers post-ménopausiques.

Figure 27 : Comparaison du fardeau du cancer du sein entre les femmes du type africain de Pennsylvanie, de la Martinique, de la Barbade et du type caucasien de Pennsylvanie



Source : (Base de données du CIV <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/ci5plus.htm> et Hennis,A.J. et al) [138]

Afin de mieux schématiser ces différences, la base de données du volume 9 du « Cancer Incidence in Five Continents » a permis l'analyse d'une douzaine de courbes d'incidence (taux d'incidence) présentées selon le même modèle que celui utilisé dans les résultats. La figure 26 compare les profils des taux d'incidence en fonction de l'âge dans 8 registres Nord-Américains. Dans cinq

d'entre eux, nous observons une prédominance des cancers de la femme jeune chez les femmes d'origine africaine. Les courbes des femmes du type africain des Caraïbes, de la Martinique et de la Barbade ont été superposées à celles des femmes AA et caucasiennes des Etats-Unis en prenant arbitrairement la Pennsylvanie comme état de référence. Nous observons une tendance nette à la prédominance des cancers pré-ménopausiques chez les femmes de la Martinique, qui reste détectable bien que moins marquée chez les femmes de la Barbade (Figure 27). Néanmoins, cette tendance n'est pas détectée dans trois registres (New York, New Jersey, Californie) (Figure 26).

Plusieurs hypothèses ont été émises afin de comprendre cette incidence élevée de cancer chez les femmes jeunes d'origine africaine. Il s'agit principalement du rôle que joueraient le statut socio économique et la génétique. Le cancer du sein a longtemps été et est encore de nos jours considéré comme une maladie de « privilège ». En effet cette considération est venue du fait que de façon générale, les femmes issues d'une classe sociale élevée ont une incidence plus élevée de cancer du sein. Malgré cela, leur taux de mortalité est inférieur à celui des patientes ayant un statut socio-économique faible. En effet les femmes ayant des statuts socio-économiques (SSE) élevés ont généralement des vies reproductives nettement différentes de celles à faible SSE. Les premières ont tendance à avoir leur première grossesse à des âges tardifs, ont une faible parité et pratiquent moins l'allaitement maternel que les secondes. La nulliparité et l'utilisation de la contraception hormonale sont aussi plus répandues chez les femmes à SSE élevé [139]. En plus de ces caractéristiques liées à la vie reproductive, ces dernières ont accès à des centres de santé offrant des services de meilleure qualité et sont plus sujettes à suivre un dépistage régulier par mammographie, ceci permettant la détection précoce de leur cancer. Aux Etats-Unis, il a été montré que les patientes atteintes de cancer du sein et soignées dans des hôpitaux à standing élevés étaient plus souvent du type caucasien [140]. Enfin l'espérance de vie des femmes ayant un SSE élevé est plus élevée que celles à faible SSE. Ces éléments peuvent expliquer les taux d'incidence plus élevées de façon générale et la meilleure survie observée chez les femmes du type caucasien bien que ceci soit aussi valable pour les femmes d'origine africaine

(AA) ayant un SEE élevé [141]. En outre, des études ont aussi montré que les caractéristiques liées à un SSE élevé étaient des facteurs protecteurs contre le risque de développer des cancers du sein de mauvais pronostic [45;142-147]. En dépit de ces facteurs socio-économiques, une méta-analyse a montré que l'ethnie AA était un facteur prédictif indépendant pour un mauvais pronostic lié au cancer du sein. Cette étude indique que les causes déterminantes biologiques et/ou thérapeutiques des disparités dans le pronostic du cancer du sein entre les différents groupes ethniques et pour différentes strates socio-économiques restent encore largement incomprises [148].

Le rôle de la susceptibilité génétique au cancer du sein dans les populations d'origine africaine reste très mal connu. Très peu d'études sur le continent africain ont étudié la transmission familiale des cancers du sein et il n'existe pas de données à ce sujet en Afrique de l'Ouest. Dans notre étude, nous avons détecté des différences significatives entre groupes ethniques en Gambie. Ces différences concernent les cancers du sein chez les femmes jeunes. En Gambie, la variable «groupe ethnique » est collectée de façon structurée par le registre de cancer. Dans le cadre d'études futures, il sera très important de définir une méthodologie pour identifier les populations sur la base de caractéristiques génétiques afin de déterminer la part de la susceptibilité génétique dans les différences d'incidence que nous observons. Dans un premier temps, il sera utile de collecter des informations sur l'histoire familiale des cancers dans différents groupes. La mise en évidence de facteurs de susceptibilité génétique chez les femmes d'Afrique de l'Ouest permettra peut-être d'identifier des caractéristiques génétiques conservées chez les populations issues de la diaspora africaine et qui contribuent au profil particulier des cancers du sein chez les femmes d'origine africaine sur le continent américain.

4.3. Cancer du foie : leçons pour la prévention

Bien que le cancer du foie reste parmi les principaux cancers en Afrique de l'Ouest, notre travail montre des résultats inattendus et contrastés dans l'évolution de son taux d'incidence au cours du temps. Pendant qu'en Gambie le taux d'incidence du cancer du foie baissait légèrement chez les hommes, chez les

femmes, ce taux augmentait. Par contre, à Bamako-Mali, il a été noté une baisse progressive et régulière dans les taux d'incidence du cancer du foie, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. En Afrique de l'Ouest, les facteurs de risque majeurs du cancer du foie sont l'infection chronique par le VHB et l'exposition à l'aflatoxine qui contamine les sources d'alimentation traditionnelle. Il est intéressant de noter que les taux d'incidence du cancer du foie étaient comparables en Gambie et au Mali au cours des premières années d'activité des registres et que l'évolution divergente des tendances ne s'est manifestée qu'au cours des 15 dernières années. Dans les deux pays, le diagnostic est posé sur des bases comparables et cette pratique n'a pas connu de changement notable qui pourrait affecter la détection ou l'enregistrement de ces cancers. Etant donné le rôle majeur et synergique des facteurs viraux et environnementaux, l'incidence des cancers du foie pourrait être un très bon indicateur de changements rapides dans la distribution et l'impact dans la population de ces facteurs de risque.

Les résultats observés en Gambie nous amènent à suggérer que certains facteurs pourraient de façon spécifique influencer le risque de cancer du foie chez la femme. Il est possible que l'augmentation observée chez la femme reflète en partie un meilleur accès des femmes au diagnostic au cours de la période récente par rapport aux premières années du registre. Si un tel biais existe, cependant, il faudrait envisager qu'il s'applique exclusivement au cancer du foie car nous n'avons pas observé cet effet pour d'autres cancers. D'autre part, nos résultats sont à mettre en parallèle avec l'observation, bien documentée en Afrique de l'Ouest et en particulier en Gambie, d'une augmentation très rapide de la surcharge pondérale, de l'obésité et de maladies métaboliques associées telles que le diabète de type II, principalement chez les femmes. Au cours de ces dernières années, une augmentation dans la prévalence de l'obésité a été observée chez les femmes d'Afrique de l'Ouest en particulier chez celles vivant en zone rurale [149;150]. Le rôle de l'obésité dans le risque de développer une maladie métabolique hépatique et à terme, un cancer du foie a été clairement établi [151]. L'augmentation de l'incidence que nous observons chez la femme pourrait principalement, sinon exclusivement, s'expliquer par l'augmentation rapide de l'impact de l'obésité (qui a doublé chez la femme au cours des 15

dernières années). Il serait très utile d'engager des travaux sur la nutrition et le métabolisme chez les femmes de Gambie, au moment où cette population subit des transformations socio-économiques importantes ayant pour conséquence une rupture des équilibres diététiques et métaboliques qui caractérisaient jusqu'il y a peu les modes d'alimentation traditionnels. Il serait en outre important de mettre un accent particulier sur la prévention du surpoids et de l'obésité chez la femme. En ce qui concerne les résultats du cancer du foie à Bamako-Mali, une diminution aussi importante nécessite une interprétation prudente en raison de l'impact possible de nombreux facteurs susceptibles de biaiser l'enregistrement des cancers en général et du cancer du foie en particulier. Nous nous sommes attachés à identifier les changements éventuels dans les pratiques de diagnostic et d'accès aux soins. Néanmoins, aucun élément objectif n'a pu être identifié en faveur d'un biais dans le diagnostic ou dans la fréquentation des hôpitaux par les patients ayant des maladies hépatiques. En ce qui concerne les facteurs de risque, il n'existe aucun élément suggérant une diminution soudaine de la circulation et/ou de l'infection chronique par le VHB. La vaccination néonatale, qui n'est effective que depuis 2006 dans la population malienne ne peut être la cause de l'effet observé puisque, son effet protecteur ne se manifestera qu'après une ou deux générations. En Gambie, où la vaccination a été initiée 20 ans plus tôt (1986), aucun effet majeur sur l'incidence des cancers du foie n'a pu encore être détecté.

Par contre, bien que ne disposant pas de données sur le long terme d'une potentielle réduction de la contamination des aliments par la mycotoxine aflatoxine B1, il existe des éléments crédibles pour suggérer que cette dernière puisse jouer un rôle dans la baisse de l'incidence observée à Bamako-Mali. Le problème de la contamination par l'aflatoxine des aliments en Afrique et en Afrique de l'Ouest en particulier est connu depuis longtemps [152-154]. Dès 1989, O. Niangado (1989) a développé des tentatives d'amélioration de la qualité du mil au Mali [155]. Le pays participe aux travaux de l'institut international de recherche sur les cultures des zones tropicales semi-arides avec lequel il a mis en place un programme de surveillance et de gestion de la contamination par l'aflatoxine [156]. Ce programme, actif depuis près de 15 ans, a pour but de

réduire la contamination des arachides afin de faciliter l'exportation et la mise sur le marché international de cette importante ressource agricole. Le programme est basé sur des centres « sentinelles » dans les deux principales zones du pays où la culture des arachides est importante. Il comprend plusieurs approches, telles que le remplacement des races d'arachides traditionnelles par des races résistantes à la contamination, la modification des dates des semis et des récoltes pour diminuer l'humidité des graines au moment de la récolte, l'amélioration du séchage, du stockage et du transport dans des conditions de bonne ventilation, *etc.* Les premiers résultats des études réalisées dans les centres « sentinelles » ont montré une diminution de plus de 70% de la contamination des arachides par l'AFB1 [156]. Nous ne disposons cependant pas de données sur une diminution effective dans l'alimentation quotidienne. En parallèle de cette diminution probable, il est très vraisemblable que le régime alimentaire de la population ait connu des changements majeurs au cours des deux dernières décennies, en particulier à Bamako. L'amélioration du niveau de vie a probablement permis une diversification de l'alimentation, avec en particulier une plus grande contribution des céréales et du riz. Ajoutés à la diminution possible de la contamination, ces facteurs pourraient donc contribuer à diminuer très sensiblement une exposition individuelle. Mais cette diminution est-elle suffisante pour expliquer la diminution de l'incidence des cancers du foie? Si l'effet de l'aflatoxine comme facteur étiologique isolé est relativement faible, son effet en synergie avec le VHB est majeur. Suivant les études, il a été estimé que l'aflatoxine avait un effet multiplicatif et même sur-multiplicatif sur l'incidence des cancers du foie liés aux VHB [157;158]. D'autre part, contrairement à l'éradication de l'infection chronique par le VHB, la diminution de l'exposition à l'aflatoxine pourrait avoir un effet à court-terme sur l'incidence des cancers du foie car son effet mutagène direct s'accompagne d'un temps de latence relativement court entre l'exposition et la transformation cancéreuse. Il est à noter qu'une diminution comparable de l'incidence du cancer du foie est actuellement observée dans la région de Qidong, en Chine [159], où un programme structuré de prévention de l'exposition à l'AFB1 est en cours depuis près de 20 ans [160]. Dès lors, la réduction massive de l'exposition à l'aflatoxine est une hypothèse plausible pour expliquer la diminution

des cancers du foie dans le district de Bamako. Cette hypothèse est très attractive dans le contexte d' Afrique de l'Ouest, où la principale forme du VHB est le génotype E, un génotype apparemment nettement moins pathogénique pour le foie que les génotypes A, B ou C (ces deux derniers étant les plus communs dans les régions de haute incidence en Chine) [161]. Il est donc possible que la diminution de l'exposition à l'aflatoxine ait un effet particulièrement important sur la carcinogenèse hépatique induite par le VHB de génotype E. Ces effets restent néanmoins à mesurer par des études de biomarqueurs dans la population malienne et chez les patients de Bamako en particulier.

5. Conclusion et perspectives :

Dans ce travail de thèse, les analyses des deux registres de cancer à base populationnelle en Afrique de l'Ouest ont montré que le cancer du sein, bien que son incidence soit significativement plus faible que dans les pays industrialisés, affecte essentiellement les femmes pré-ménopausées et que les facteurs de risque liés à la vie reproductive qui lui sont associés semblent être différents de ceux qui caractérisent les femmes caucasiennes dans les pays industrialisés. Bien que notre étude n'ait pas collecté de données sur la biologie des cancers du sein, les données existantes dans la littérature laissent penser que les femmes d'Afrique subsahariennes et les femmes d'Afrique de l'Ouest en particulier ont une prépondérance de cancer non-hormono-dépendants, souvent du type *basal-ike* ou triple négatif comme observé chez la plupart des femmes pré-ménopausées. Ceci appelle trois réflexions. Tout d'abord, la situation des cancers du sein chez la femme africaine et dans les populations d'origine africaine à travers le monde devrait être étudiée de façon comparative et systématique. La persistance d'une tendance forte (cancers agressifs chez la femme jeune) suggère qu'il existe des caractéristiques biologiques et/ou génétiques sous-jacentes qu'il convient d'identifier pour mieux orienter les approches de prévention et de traitement. Ensuite, il est important de se rendre compte que le cancer du sein est une vraie préoccupation de santé publique en Afrique. Ce problème reste encore largement méconnu et mal pris en charge du fait de la méconnaissance de l'histoire naturelle de ce cancer hétérogène et de la méconnaissance des types moléculaires prévalent dans ces populations africaines. En effet, la plupart des services d'anatomo-pathologie ne réalisent pas en routine les examens d'immunohistochimie permettant la détection des récepteurs hormonaux. En plus, le manque d'information, de sensibilisation et de dépistage systématique du cancer du sein au sein des populations locales ne facilite pas la tâche. Enfin, cette situation appelle surtout à réfléchir à de nouvelles modalités de prise en charge de la maladie applicables aux populations d'Afrique subsaharienne. La recommandation « occidentale » de proposer le dépistage à partir de l'âge de 50 ans est inappropriée étant donné le risque important chez la femme jeune. L'accès au traitement est également très insuffisant et le plus souvent inadéquat

(des traitements anti-hormonaux étant souvent proposés car étant les seuls disponibles, alors que la plupart de ces tumeurs sont vraisemblablement peu ou pas sensibles à de tels traitement).

Dans le cas du cancer du foie, la possibilité d'une prévention effective par la diminution d'une exposition à l'aflatoxine n'a jamais été démontrée de façon formelle. Nous savons qu'il est possible de limiter la contamination par des modifications relativement simples des procédures agricoles. Des interventions visant à réduire la contamination ont été testées dans plusieurs pays africains, notamment en Guinée. Leur suivi à court terme a démontré une réduction significative des biomarqueurs de l'exposition individuelle sur une période de quelques mois [162]. Cependant, ce type d'intervention n'a jamais fait l'objet d'un suivi à long-terme sur des populations de tailles suffisantes pour mesurer un effet sur l'incidence des maladies hépatiques et des cancers du foie. Il a été souvent considéré que la voie la plus efficace pour réduire l'impact des cancers du foie est la vaccination contre le VHB et que par rapport à cette dernière, l'effet supplémentaire supposé de la réduction de l'aflatoxine serait relativement modeste. Si l'hypothèse de ce travail se vérifie, ceci démontrerait qu'au contraire des approches actuelles, la prévention contre une exposition à l'aflatoxine pourrait avoir un bénéfice majeur et plus rapide que celui induit par la vaccination. Dans cette perspective, nous pouvons regarder la situation du district de Bamako comme une grande étude d'intervention naturelle dont nous pouvons tirer des leçons. Le fait qu'une diminution dans l'incidence des cancers du foie ne soit pas observée en Gambie pourrait s'expliquer par le fait que ce pays encore largement rural n'a pas encore connu les changements de société ni les interventions agricoles systématiques qui ont eu lieu au Mali, en particulier vis-à-vis de la population d'une grande ville comme Bamako. Il sera dès lors essentiel de documenter sur le plan épidémiologique et biologique l'évolution des facteurs de risque du cancer du foie et d'en tirer des leçons qui seront peut-être généralisables à une grande partie de l'Afrique subsaharienne, une région du monde où le nombre annuel des cancers du foie pourrait atteindre le demi-million d'ici une trentaine d'années.

6. Bibliographie :

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010 Dec 15;127(12):2893-917.
- [2] Kebede S, Duales S, Yokouide A, Alemu W. Trends of major disease outbreaks in the African region, 2003-2007. *East Afr J Public Health* 2010 Mar;7(1):20-9.
- [3] Ikem I, Sumpio BE. Cardiovascular disease: the new epidemic in sub-Saharan Africa. *Vascular* 2011 Sep 22.
- [4] Setel PW, Saker L, Unwin NC, Hemed Y, Whiting DR, Kitange H. Is it time to reassess the categorization of disease burdens in low-income countries? *Am J Public Health* 2004 Mar;94(3):384-8.
- [5] Maher D, Smeeth L, Sekajugo J. Health transition in Africa: practical policy proposals for primary care. *Bull World Health Organ* 2010 Dec 1;88(12):943-8.
- [6] International Agency for Research on Cancer. *Le cancer dans le monde*. Lyon, France: IARC Press, 2005.
- [7] Brothwell D. The evidence for neoplasms. *Diseases in Antiquity: A Survey of the Diseases, Injuries, and Surgery of Early Populations*. In: Brothwell D, Sandison AT, editors. Charles C. Thomas, 1967: p. 320-45.
- [8] Long R. *A History of Pathology*. London; Baillière; Tindall; Cox, 1928.
- [9] Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006 Sep;6(9):674-87.
- [10] Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J. Genetics of hepatocellular tumors. *Oncogene* 2006 Jun 26;25(27):3778-86.
- [11] Last JM. *A Dictionary of Epidemiology*. Third ed. Oxford: Oxford University Press, 1995.
- [12] Santos Silva I. Enquêtes de cohorte. In: Isabel dos Santos Silva, editor. *Epidémiologie du Cancer: Principes et Méthodes*. Lyon, France, IARC Press, 1999: p. 177-202.
- [13] Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer* 2005 Feb 14;92(3):426-9.
- [14] Santos Silva I. Etudes cas témoins. In: Isabel dos Santos Silva, editor. *Epidémiologie du Cancer: Principes et Méthodes*. Lyon, France, IARC Press, 1999: p. 203-30.

- [15] Santos Silva I. Enquêtes transversales. In: Isabel dos Santos Silva, editor. *Epidémiologie du Cancer: Principes et Méthodes*. Lyon, France, IARC Press, 1999: p. 231-50.
- [16] Schlesselman JJ. *Case-Control Studies. Design, Conduct, Analysis*. New York, Oxford University Press, 1982.
- [17] Muir CS, Démaret E, Boyle P. The cancer registry in cancer control: an overview. *The Role of the Registry in Cancer Control*. International Agency for Research of Control, 1985: p. 45-51.
- [18] Coleman MP, Bieber CA. CANREG: cancer registration software for microcomputers. *IARC Sci Publ* 1991;(95):267-74.
- [19] Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. *Enregistrement des cancers principes et methodes*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1996.
- [20] Santos Silva I. Rôles des registres de cancer. In: Isabel dos Santos Silva, editor. *Epidémiologie du Cancer: Principes et Méthodes*. Lyon, France, IARC Press, 1999: p. 413-34.
- [21] CIV. *Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002.
- [22] Fritz A, Percy C, Jack A, et al. Differences between ICDO-O and ICD-10. *International Classification of Diseases for Oncology*. 3 ed. Geneva, World Health Organization, 2000: p. 8-9.
- [23] Yako-Suketomo H, Katanoda K. Time trends in breast cancer mortality between 1950 and 2008 in Japan, USA and Europe based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol* 2011 Oct;41(10):1240.
- [24] Igene H. Global health inequalities and breast cancer: an impending public health problem for developing countries. *Breast J* 2008 Sep;14(5):428-34.
- [25] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006 Jun 7;295(21):2492-502.
- [26] Di CS, Baselga J. Management of breast cancer with targeted agents: importance of heterogeneity. [corrected]. *Nat Rev Clin Oncol* 2010 Mar;7(3):139-47.
- [27] Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 Sep 2;100(18):10393-8.

- [28] Su Y, Zheng Y, Zheng W, et al. Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2011;11:292.
- [29] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours
17. *Nature* 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
- [30] McCarty K, Nath M. *Histology for pathologists*. 1997: p. 74-84.
- [31] Malarkey WB, Kennedy M, Allred LE, Milo G. Physiological concentrations of prolactin can promote the growth of human breast tumor cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 Apr;56(4):673-7.
- [32] Fawcett DW, Jensch RP. L'appareil génital féminin. *Histologie. L'essentiel*. Paris, Maloine, 2002: p. 411-36.
- [33] Albrektsen G, Heuch I, Thoresen SO. Histological type and grade of breast cancer tumors by parity, age at birth, and time since birth: a register-based study in Norway. *BMC Cancer* 2010;10:226.
- [34] <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ga.html#People> . 2009.
Ref Type: Internet Communication
- [35] Colditz GA, Baer HJ, Tamimi RM. Breast cancer. In: Joseph F. Fraumeni Jr, David Schottenfeld, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Third ed. New York, Oxford University Press, 2006: p. 995-1012.
- [36] Gusterson BA, Ross DT, Heath VJ, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7(4):143-8.
- [37] Moll R, Krepler R, Franke WW. Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. *Differentiation* 1983;23(3):256-69.
- [38] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
- [39] Arrechea IM, Vicente GF, Cordoba IA, Ibanez BB, Santamaria MM, Guillem GF. [Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics]. *An Sist Sanit Navar* 2011 May;34(2):219-33.
- [40] Tan DS, Marchio C, Jones RL, et al. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Sep;111(1):27-44.
- [41] Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with

- local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008 May 10;26(14):2373-8.
- [42] O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* 2010 Dec 15;16(24):6100-10.
 - [43] Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008 May;109(1):123-39.
 - [44] Morris GJ, Naidu S, Topham AK, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 2007 Aug 15;110(4):876-84.
 - [45] Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J* 2009 Nov;15(6):593-602.
 - [46] Bowen RL, Duffy SW, Ryan DA, Hart IR, Jones JL. Early onset of breast cancer in a group of British black women. *Br J Cancer* 2008 Jan 29;98(2):277-81.
 - [47] Anyanwu SN. Breast cancer in eastern Nigeria: a ten year review. *West Afr J Med* 2000 Apr;19(2):120-5.
 - [48] Ikpat O, Kuopio T, Ndoma-Egba R, Collan Y. Breast cancer in Nigeria and Finland: epidemiological, clinical and histological comparison. *Anticancer Res* 2002 Sep;22(5):3005-12.
 - [49] Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002 Jan;7(1):3-15.
 - [50] Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):36-47.
 - [51] Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):17-35.
 - [52] Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Res* 2004;6(5):213-8.
 - [53] Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001 Mar;2(3):133-40.

- [54] Bruzzi P, Negri E, La VC, et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *BMJ* 1988 Oct 29;297(6656):1096-8.
- [55] Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvale G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer* 2005 Jan 17;92(1):167-75.
- [56] La VC, Decarli A, Cislighi C. Changes in breast cancer mortality in Italy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988 Feb;24(2):275-6.
- [57] Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekbom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994 Jul 7;331(1):5-9.
- [58] Liu Q, Wu J, Lambe M, Hsieh SF, Ekbom A, Hsieh CC. Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2002 May;13(4):299-305.
- [59] Olson SH, Zauberg AG, Tang J, Harlap S. Relation of time since last birth and parity to survival of young women with breast cancer. *Epidemiology* 1998 Nov;9(6):669-71.
- [60] Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer (1). *N Engl J Med* 1992 Jul 30;327(5):319-28.
- [61] Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994 Apr 15;139(8):819-35.
- [62] Trichopoulos D, Hsieh CC, MacMahon B, et al. Age at any birth and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1983 Jun 15;31(6):701-4.
- [63] Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S, Kvale G. Clinical stage of breast cancer by parity, age at birth, and time since birth: a progressive effect of pregnancy hormones? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 Jan;15(1):65-9.
- [64] Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano E, Lopez L, Romero-Jaime R. Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol* 1996 Mar 15;143(6):543-52.
- [65] Veljkovic M, Veljkovic S. [The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users]. *Med Pregl* 2010 Sep;63(9-10):657-61.
- [66] Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996 Jun 22;347(9017):1713-27.

- [67] Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000 Nov 15;152(10):950-64.
- [68] Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006 May 8;166(9):1027-32.
- [69] Lord SJ, Bernstein L, Johnson KA, et al. Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age of first birth, and breastfeeding: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 Jul;17(7):1723-30.
- [70] Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res* 2006;8(4):R43.
- [71] Ursin G, Bernstein L, Lord SJ, et al. Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by hormone receptor and histology. *Br J Cancer* 2005 Aug 8;93(3):364-71.
- [72] Bernstein L, Lacey JV, Jr. Receptors, associations, and risk factor differences by breast cancer subtypes: positive or negative? *J Natl Cancer Inst* 2011 Mar 16;103(6):451-3.
- [73] Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011 Mar 16;103(6):470-7.
- [74] Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst* 2011 Feb 2;103(3):250-63.
- [75] Bennett IC, Gattas M, Teh BT. The genetic basis of breast cancer and its clinical implications. *Aust N Z J Surg* 1999 Feb;69(2):95-105.
- [76] Easton D, Ford D, Peto J. Inherited susceptibility to breast cancer. *Cancer Surv* 1993;18:95-113.
- [77] Oesterreich S, Fuqua SA. Tumor suppressor genes in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 1999 Sep;6(3):405-19.
- [78] Unger MA, Weber BL. Recent advances in breast cancer biology. *Curr Opin Oncol* 2000 Nov;12(6):521-5.
- [79] Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997 May 15;336(20):1401-8.

- [80] Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet* 1997 May;60(5):1079-84.
- [81] Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998 Mar;62(3):676-89.
- [82] Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SA. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr Relat Cancer* 2001 Mar;8(1):47-61.
- [83] Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004 Apr 1;350(14):1430-41.
- [84] Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest* 2007 Nov;117(11):3155-63.
- [85] McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005 Feb;19(1):3-23.
- [86] Parkin DM, Bray F, Ferlay j, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 Mar;55(2):74-108.
- [87] Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009 Mar 20;27(9):1485-91.
- [88] Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008 Jul 21;14(27):4300-8.
- [89] Stuver SO, Trichopoulos D. Liver cancer. *Cancer Surv* 1994;19-20:99-124.
- [90] EDMONDSON HA, STEINER PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954 May;7(3):462-503.
- [91] GROBBELAAR BG, HIGGINSON J, WALKER AR. Hepatic fibrosis and cirrhosis in man in relation to malnutrition. *Am J Pathol* 1957 Jan;33(1):29-53.
- [92] EDMONDSON HA. Tumor of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts. 33. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1958: p. -32.
- [93] CANCER Epidemiology and Prevention. Third ed. New York: Oxford University Press, 2006.
- [94] Ozturk M. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet* 1991 Nov 30;338(8779):1356-9.

- [95] Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991 Apr 4;350(6317):429-31.
- [96] Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991 Apr 4;350(6317):427-8.
- [97] Gouas D, Shi H, Hainaut P. The aflatoxin-induced TP53 mutation at codon 249 (R249S): biomarker of exposure, early detection and target for therapy. *Cancer Lett* 2009 Dec 1;286(1):29-37.
- [98] Petitjean A, Mathe E, Kato S, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat* 2007 Jun;28(6):622-9.
- [99] Hepadnaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Third ed.* Philadelphia, Lippincott-Raven, 2011: p. 2703-37.
- [100] Ganem D. Hepadnaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Third ed.* Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996: p. 2703-37.
- [101] Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997 Dec 11;337(24):1733-45.
- [102] Brechot C, Nalpas B, Courouce AM, et al. Evidence that hepatitis B virus has a role in liver-cell carcinoma in alcoholic liver disease. *N Engl J Med* 1982 Jun 10;306(23):1384-7.
- [103] Popper H. Relation between hepatocellular carcinoma and persistent hepatitis B infection. *Appl Pathol* 1988;6(2):64-72.
- [104] Tabor E. Viral hepatitis and liver cancer. In: Goldin RD, Thomas HC, Gerber MA, editors. *Pathology of viral Hepatitis.* London, Arnold, 1998: p. 161-77.
- [105] IARC 1. Hepatitis viruses. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1994. Lyon, International Agency for Research on Cancer. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- [106] Hollinger FB. Hepatitis B virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Third ed.* Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996: p. 2739-807.
- [107] Alter MJ, Coleman PJ, Alexander WJ, et al. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *JAMA* 1989 Sep 1;262(9):1201-5.
- [108] Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988 May 15;61(10):1942-56.

- [109] Li L, Shen MH, Li YQ. A study of mother-child transmission of hepatitis virus B. 1986.
- [110] Martinson FE, Weigle KA, Royce RA, Weber DJ, Suchindran CM, Lemon SM. Risk factors for horizontal transmission of hepatitis B virus in a rural district in Ghana. *Am J Epidemiol* 1998 Mar 1;147(5):478-87.
- [111] Mayans MV, Calvet X, Bruix J, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Catalonia, Spain. *Int J Cancer* 1990 Sep 15;46(3):378-81.
- [112] Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977 Feb;105(2):94-8.
- [113] Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, Stiles JK, Jolly CM, Aggarwal D. Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *Am J Clin Nutr* 2004 Nov;80(5):1106-22.
- [114] Wogan GN. Aflatoxins as risk factors for hepatocellular carcinoma in humans. *Cancer Res* 1992 Apr 1;52(7 Suppl):2114s-8s.
- [115] IARC 2. Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans. [82]. 2002. Lyon, International Agency for Research on cancer.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- [116] Shen HM, Ong CN. Mutations of the p53 tumor suppressor gene and ras oncogenes in aflatoxin hepatocarcinogenesis. *Mutat Res* 1996 Oct;366(1):23-44.
- [117] Montesano R, Hainaut P, Wild CP. Hepatocellular carcinoma: from gene to public health. *J Natl Cancer Inst* 1997 Dec 17;89(24):1844-51.
- [118] Doi AM, Patterson PE, Gallagher EP. Variability in aflatoxin B(1)-macromolecular binding and relationship to biotransformation enzyme expression in human prenatal and adult liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002 May 15;181(1):48-59.
- [119] Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001 Jul 5;345(1):41-52.
- [120] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
- [121] Shiratori Y, Shiina S, Imamura M, et al. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C- viral infection in Japan. *Hepatology* 1995 Oct;22(4 Pt 1):1027-33.

- [122] Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). *Hepatology* 2000 Mar;31(3):756-62.
- [123] Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gobble J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996 Jun 27;334(26):1691-6.
- [124] Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999 Aug 19;341(8):556-62.
- [125] Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002 Aug;31(4):339-46.
- [126] Bah E, Parkin DM, Hall AJ, Jack AD, Whittle H. Cancer in the Gambia: 1988-97. *Br J Cancer* 2001 May 4;84(9):1207-14.
- [127] Hainaut P. The Gambia Hepatitis Study: Report to the experts of the IARC scientific council. Lyon, France: IARC, Press; 2004.
- [128] Bayo S, Parkin DM, Koumare AK, et al. Cancer in Mali, 1987-1988. *Int J Cancer* 1990 Apr 15;45(4):679-84.
- [129] International Agency for Research on Cancer. Cancer in Africa Epidemiology and Prevention. Lyon, France: IARC Press, 2003.
- [130] OETTL AG. CANCER IN AFRICA, ESPECIALLY IN REGIONS SOUTH OF THE SAHARA. *J Natl Cancer Inst* 1964 Sep;33:383-439.
- [131] Cook PJ, Burkitt DP. Cancer in Africa. *Br Med Bull* 1971 Jan;27(1):14-20.
- [132] Boyle P, Parkin DM. Statistical methods for registries. In: Jensen OM, Parkin DM, MacMahon B, Muir CS, Skeet RG, editors. *Cancer Registration: Principles and Methods*. Lyon, IARC Scientific Publications, 1991: p. 126-58.
- [133] CIV. Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.
- [134] Parkin DM, Wabinga H, Nambooz S. Completeness in an African cancer registry. *Cancer Causes Control* 2001 Feb;12(2):147-52.
- [135] Szymanska K, Lesi OA, Kirk GD, et al. Ser-249TP53 mutation in tumour and plasma DNA of hepatocellular carcinoma patients from a high incidence area in the Gambia, West Africa. *Int J Cancer* 2004 Jun 20;110(3):374-9.
- [136] Umoh NJ, Lesi OA, Mendy M, et al. Aetiological differences in demographical, clinical and pathological characteristics of hepatocellular carcinoma in The Gambia. *Liver Int* 2011 Feb;31(2):215-21.

- [137] Palmer JR, Wise LA, Horton NJ, ms-Campbell LL, Rosenberg L. Dual effect of parity on breast cancer risk in African-American women. *J Natl Cancer Inst* 2003 Mar 19;95(6):478-83.
- [138] Hennis AJ, Hambleton IR, Wu SY, Leske MC, Nemesure B. Breast cancer incidence and mortality in a Caribbean population: comparisons with African-Americans. *Int J Cancer* 2009 Jan 15;124(2):429-33.
- [139] Borugian MJ, Spinelli JJ, Abanto Z, Xu CL, Wilkins R. Breast cancer incidence and neighbourhood income. *Health Rep* 2011 Jun;22(2):7-13.
- [140] Kong AL, Yen TW, Pezzin LE, et al. Socioeconomic and racial differences in treatment for breast cancer at a low-volume hospital. *Ann Surg Oncol* 2011 Oct;18(11):3220-7.
- [141] Kim C, Eby E, Piette JD. Is education associated with mortality for breast cancer and cardiovascular disease among black and white women? *Gend Med* 2005 Mar;2(1):13-8.
- [142] Brown M, Tsodikov A, Bauer KR, Parise CA, Caggiano V. The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer: the California Cancer Registry, 1999-2004. *Cancer* 2008 Feb 15;112(4):737-47.
- [143] Aziz Z, Sana S, Akram M, Saeed A. Socioeconomic status and breast cancer survival in Pakistani women. *J Pak Med Assoc* 2004 Sep;54(9):448-53.
- [144] Aziz Z, Iqbal J, Akram M. Effect of social class disparities on disease stage, quality of treatment and survival outcomes in breast cancer patients from developing countries. *Breast J* 2008 Jul;14(4):372-5.
- [145] Gordon NH. Association of education and income with estrogen receptor status in primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 1995 Oct 15;142(8):796-803.
- [146] Krieger N, van den Eeden SK, Zava D, Okamoto A. Race/ethnicity, social class, and prevalence of breast cancer prognostic biomarkers: a study of white, black, and Asian women in the San Francisco bay area. *Ethn Dis* 1997;7(2):137-49.
- [147] Krieger N, Chen JT, Ware JH, Kaddour A. Race/ethnicity and breast cancer estrogen receptor status: impact of class, missing data, and modeling assumptions. *Cancer Causes Control* 2008 Dec;19(10):1305-18.
- [148] Newman LA, Griffith KA, Jatoi I, Simon MS, Crowe JP, Colditz GA. Meta-analysis of survival in African American and white American patients with breast cancer: ethnicity compared with socioeconomic status. *J Clin Oncol* 2006 Mar 20;24(9):1342-9.
- [149] Abubakari AR, Lauder W, Jones MC, Kirk A, Agyemang C, Bhopal RS. Prevalence and time trends in diabetes and physical inactivity among adult

West African populations: the epidemic has arrived. *Public Health* 2009 Sep;123(9):602-14.

- [150] Siervo M, Grey P, Nyan OA, Prentice AM. Urbanization and obesity in The Gambia: a country in the early stages of the demographic transition. *Eur J Clin Nutr* 2006 Apr;60(4):455-63.
- [151] Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007 Oct 8;97(7):1005-8.
- [152] Egal S, Hounsa A, Gong YY, et al. Dietary exposure to aflatoxin from maize and groundnut in young children from Benin and Togo, West Africa. *Int J Food Microbiol* 2005 Oct 15;104(2):215-24.
- [153] Gong YY, Cardwell K, Hounsa A, et al. Dietary aflatoxin exposure and impaired growth in young children from Benin and Togo: cross sectional study. *BMJ* 2002 Jul 6;325(7354):20-1.
- [154] Kitya D, Bbosa GS, Mulogo E. Aflatoxin levels in common foods of South Western Uganda: a risk factor to hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010 Jul;19(4):516-21.
- [155] Niangado O. Production et amélioration variétale du mil au Mali, Plantes vivrière tropicales. Pris: John libbey Eurotext; 1989.
- [156] Waliyar F, Ntare BR, Diallo AT, Kodio O, Diarra B. On-farm Management of Aflatoxin Contamination of Groundnut in West Africa. Mali: International Crops Research Institute for Semi-Arid Tropics; 2007.
- [157] Lu PX, Wang JB, Zhang QN, Wu Y, Sun Y, Chen TY. [Longitudinal study of aflatoxin exposure in the development of primary liver cancer in patients with chronic hepatitis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010 Jun 22;90(24):1665-9.
- [158] Peers F, Bosch X, Kaldor J, Linsell A, Pluijmen M. Aflatoxin exposure, hepatitis B virus infection and liver cancer in Swaziland. *Int J Cancer* 1987 May 15;39(5):545-53.
- [159] Chen JG, Zhu J, Parkin DM, et al. Trends in the incidence of cancer in Qidong, China, 1978-2002. *Int J Cancer* 2006 Sep 15;119(6):1447-54.
- [160] Szymanska K, Chen JG, Cui Y, et al. TP53 R249S mutations, exposure to aflatoxin, and occurrence of hepatocellular carcinoma in a cohort of chronic hepatitis B virus carriers from Qidong, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 May;18(5):1638-43.
- [161] Norder H, Courouce AM, Coursaget P, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology* 2004;47(6):289-309.

- [162] Turner PC, Sylla A, Gong YY, et al. Reduction in exposure to carcinogenic aflatoxins by postharvest intervention measures in west Africa: a community-based intervention study. *Lancet* 2005 Jun 4;365(9475):1950-6.